Aus dem Institut für Neuropathologie
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. J. Cervos-Navarro

EINFLUSS DES ARTERIELLEN SYSTEMDRUCKES AUF INTRAKRANIELLEN DRUCK, ZEREBRALEN PERFUSIONSDRUCK UND HIRNDURCHBLUTUNG BEI INTRAKRANIELLER HYPERTENSION NACH ZEREBRALER ISCHÄMIE

INAUGURALDISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans-Georg Eibs
aus Berlin

1976

Aus dem Institut für Neuropathologie
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. J. Cervos-Navarro

Einfluß des arteriellen Systemdruckes auf intrakraniellen Druck, zerebralen Perfusionsdruck und Hirndurchblutung bei intrakranieller Hypertension nach zerebraler Ischämie.

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades für Humanmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans-Georg Eibs
aus Berlin

Berlin 1975

Referent: Prof. Dr. Frank Matakas
Koreferent: Prof. Dr. Otto Gauer

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promoviert am: 21.6.1976

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	2
2.	Material und Methoden	6
2.1.	Material	6
2.2.	Methoden	7
2.2.1.	Erzeugung eines Hirnödems	8
2.2.2.	Intrakranielle Druckmessung	9
2.2.3.	Messung der zerebralen Durchblutung	9
3.	Resultate	11
3.1.	Physiologische Erscheinungen	11
3.2.	Intrakranieller Druck	13
3.3.	Verhalten des Perfusionsdruckes in Abhängigkeit vom arteriellen Systemdruck	21
3.4.	Verhalten der zerebralen Durchblutung in Abhängigkeit vom arteriellen Systemdruck	23
4.	Diskussion	30
4.1.	EKG und arterieller Blutdruck während und nach artefizieller Hirndruckerhöhung und Hirnarterienabklemmung	30
4.1.1.	EKG und Herzfrequenz	30
4.1.2.	Blutdruck	31
4.2.	Auswirkung des arteriellen Druckes auf den intrakraniellen und den Perfusionsdruck beim Hirnödem	33
4.3.	Auswirkung des arteriellen Druckes auf die Hirndurchblutung beim Hirnödem	45
5.	Zusammenfassung	49
6.	Literaturverzeichnis	51

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547205_0065

Einfluß des arteriellen Systemdruckes auf intrakraniellen Druck, zerebralen Perfusionsdruck und Hirndurchblutung bei intrakranieller Hypertension nach zerebraler Ischämie.

1. Einleitung

Es ist schon früh erkannt worden, daß die Gefahr des Hirnödems darin liegt, daß es zur Steigerung des intrakraniellen Druckes kommt (27,37). In den frühen Arbeiten wurde jedoch immer davon ausgegangen, daß es die absolute Höhe des intrakraniellen Druckes ist, die zur Beeinträchtigung lebenswichtiger Funktionen führen kann (37). Daneben wurde hervorgehoben, daß die mit dem Hirnödem verbundene Einklemmung von Hirngewebe am Tentoriumschlitz, am Foramen magnum und ggf. an der Falx cerebri zur Zerstörung lebenswichtiger Hirnzentren führen kann (45). In den letzten Jahren hat sich jedoch die Erkenntnis durchgesetzt, daß die Höhe des intrakraniellen Druckes in vieler Hinsicht von geringer Bedeutung ist, wichtiger ist die Relation zwischen intrakraniellem Druck und arteriellem Systemdruck (22,71). Für diese Schlußfolgerungen waren Untersuchungen der Hirndurchblutung maßgebend.

Lassen (46) hat im Jahre 1959 erstmals das Phänomen beschrieben, das seitdem unter dem Begriff Autoregulation der Hirndurchblutung bekannt ist. Es besagt, daß die Hirndurchblutung unabhängig vom arteriellen Systemdruck ist, solange dieser innerhalb eines Wertes von ca. 50 bis 200 mmHg bleibt. Setzen wir den Druck im venösen Endabschnitt der Hirngefäße bei etwa 0 mmHg an, was der Realität in etwa entspricht, so bedeutet dies, daß ein Druckgradient zwischen Arteria carotis und Vena jugularis von maximal 50 mmHg ausreicht, um eine völlig normale Hirndurchblutung

zu gewährleisten. Eine einfache physikalische Überlegung zeigt, daß der gleiche Effekt erzielt werden kann, wenn nicht der arterielle Druck gesenkt, sondern der venöse Druck angehoben wird. Auf Grund der besonderen anatomischen Lage des Gehirns ist es relativ einfach, den Druck in den großen abführenden Venen des Gehirns zu erhöhen. Die ersten Versuche hierzu wurden so durchgeführt, daß durch Instillation von Flüssigkeit in den Subarachnoidalraum der Liquordruck angehoben wurde (45). Man ging, wie spätere experimentelle Untersuchungen zeigten, zu Recht davon aus, daß der Druck in den oberflächlichen Hirnvenen mindestens ebenso groß sein muß wie der Liquordruck (19,39). In der Tat zeigt es sich, daß auch bei diesen Versuchen die Hirndurchblutung so lange konstant blieb, bis der Perfusionsdruck, das ist die Differenz zwischen arteriellem Systemdruck und venösem Druck, 50 mmHg nicht unterschritt (22,46).

Mit diesen Experimenten war aber zugleich der Mechanismus aufgedeckt worden, der im Falle eines Hirnödems gefährliche Konsequenzen für den Patienten haben kann. Die mit dem Hirnödem verbundene intrakranielle Hypertension führt zur Kompression der oberflächlichen Hirnvenen und damit zu einer Verminderung der Hirndurchblutung, wenn diese Kompression den Perfusionsdruck unter 50 mmHg senkt. Im Extremfall steigt der intrakranielle Druck auf Werte, die dem arteriellen Druck gleichen; der Perfusionsdruck sinkt auf 0 mmHg und die Durchblutung sistiert. Diese Zustände sind z.B. bekannt beim intravitalen Hirntod. Es ist aber nicht nur das Hirnödem, das zu einer intrakraniellen Drucksteigerung führen kann. Reichardt (68,69) hat schon sehr früh unterschieden zwischen Hirnödem und Hirnschwellung. Seine Unterscheidung hat sich dem Begriffe nach erhalten, jedoch wird nach neueren Untersuchungen etwas anderes darunter verstanden. Reichardt hat angenommen,

daß das Hirnödem eine extrazelluläre, die Hirnschwellung eine intrazelluläre Ansammlung von Flüssigkeit zur Ursache habe. Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigten jedoch, daß eine Flüssigkeitsansammlung in der grauen Substanz immer intrazellulär, in der weißen Substanz fast immer extrazellulär ist (49). Dies ist unabhängig von der Ursache der Flüssigkeitsansammlung im Hirnparenchym (41). Langfitt, Kassel und Weinstein (44) haben durch ihre Untersuchungen zeigen können, daß es noch eine andere Ursache gibt, die zu einer Volumenvermehrung des Gehirns führen kann, nämlich eine extreme Dilatation der Gefäße. Dieser von ihnen Gefäßparalyse genannte Zustand tritt regelmäßig nach einem Sauerstoffmangel auf. Sie unterschieden diese durch Gefäßdilatation verursachte Volumenzunahme als Gehirnschwellung vom Hirnödem, bei dem es zur pathologischen Flüssigkeitsansammlung im Gehirnparenchym kommt. Diese Unterscheidung von Langfitt, Kassel und Weinstein wird heute allgemein anerkannt. In unseren Versuchen haben wir eine intrakranielle Hypertension durch ischämische Schädigung des Gehirns herbeigeführt. Wir haben im Einzelfall nicht überprüft, ob der Volumenvermehrung des Gehirns ein Hirnödem oder eine Hirnschwellung im Sinne von Langfitt zugrunde lag. Für den im Folgenden untersuchten Pathomechanismus ist diese Frage auch von relativ geringer Bedeutung.

Aus dem was oben zur Bedeutung des intrakraniellen Perfusionsdruckes für die Hirndurchblutung gesagt wurde, ergibt sich, daß der arterielle Systemdruck bei allen Formen der intrakraniellen Hypertension eine besondere Rolle spielt. Auf den ersten Blick möchte man meinen, daß bei intrakranieller Druckerhöhung durch eine Anhebung des arteriellen Systemdruckes eine Verbesserung des Perfusionsdruckes und damit auch der Hirndurchblutung erzielt werden könnte. Diese Schlußfolgerung wird aber zunächst widerlegt

durch die experimentell beobachtete Tatsache, daß der intrakranielle Druck, sofern er ein Niveau erreicht hat, das über dem Normalwert liegt, nicht mehr unabhängig vom arteriellem Systemdruck ist, sondern daß sich eine Ankoppelung einstellt. Eine Erhöhung des arteriellen Systemdruckes oder eine Verminderung führt zu einer gleichgerichteten Bewegung des intrakraniellen Druckes. Nach diesen Beobachtungen scheint es also, daß eine Veränderung des arteriellen Systemdruckes bei intrakranieller Druckerhöhung keine Wirkung auf den Perfusionsdruck haben könne. Jedoch ist auch diese Schlußfolgerung übereilt. Genauere Beobachtungen haben ergeben, daß eine Veränderung des arteriellen Systemdruckes keine gleichgroße Veränderung des intrakraniellen Druckes nach sich zieht. Jedoch soll die Schilderung dieses Zusammenhanges im beschreibenden Teil der vorliegenden Arbeit durchgeführt werden.

2. Material und Methoden

2.1. Material

Für drei Versuchsreihen wurden insgesamt 41 ausgewachsene Tiere verwandt: 29 Katzen (1.800 g - 3.200 g), 6 Paviane (17 kg - 25 kg) und 6 Rhesusaffen (3.350 g - 4.450 g).

Die Versuchsreihe I umfaßte 5 Katzen (KD2, KD3, KD5-KD7). Eine Hirnischämie wurde bei diesen Tieren durch Insufflation eines epidural implantierten Ballons vorgenommen. Bei den Versuchen dieser Serie wurde eine längere Überlebenszeit angestrengt, um pathophysiologische Beobachtungen machen zu können.

Bei den Versuchen der Serie II, die aus 6 Pavianen (P1-P4, KF3, KF4) und 6 Rhesusaffen (R3, R5, R7-R10) bestand, wurde eine Hirnischämie in gleicher Weise vorgenommen wie in der Versuchsserie I. Auf eine längere Überlebenszeit als ca. 12 Stunden nach artefizieller Hirndruckerhöhung wurde hier verzichtet. Bei 6 der Tiere wurde die Abhängigkeit der Hirndurchblutung vom arteriellen Systemdruck und intrakraniellen Druck gemessen.

Bei den 24 Katzen der Versuchsreihe III (V5, V6, V8-V11, V13, V14, V16-V19, V21, V22, V24, V26, V27, V29-V35) wurde eine Hirnischämie durch arterielle Abklemmung induziert. Diese Versuchsserie diente vor allem der Beobachtung der Entwicklung des arteriellen Systemdruckes und des intrakraniellen Druckes und der Hirndurchblutung unmittelbar nach Hirnschädigung. Die Überlebenszeit nach Beendigung der arteriellen Abklemmung betrug nur eine Stunde.

2.2. Methoden

Die Katzen und Rhesusaffen wurden mit 30 - 50 mg/kg Nembutal i.m. und die Paviane mit 25 mg/kg Nembutal i.v. anästhesiert. Zur Relaxierung wurden 2 mg/kg Alloferin i.v. verabreicht und in einigen Fällen zur Intubation 50 mg/kg Pantolax i.v. Die Beatmung der Katzen und der Rhesusaffen erfolgte mit einer Starlingpumpe, die der Paviane mit einem Bennett-Beatmungsgerät. Die arteriellen Blutgaswerte wurden mit einem Mikroastrup-Gerät kontrolliert und bei folgenden Werten gehalten: pO_2 85 - 110 mmHg; pCO_2 25 - 40 mmHg; pH 7,35 - 7,5. Die Körpertemperatur wurde bei allen Tieren rektal gemessen und mit Hilfe eines Heizkissens zwischen 36 und 38° C. konstant gehalten.

Das EKG wurde mit Nadelelektroden abgeleitet und fortlaufend nach Einthoven mit einem Mehrfachschreiber registriert. Mit vier Nadelelektroden wurde je eine EEG-Ableitung fronto-dorsal paramedian für die rechte und die linke Hemisphäre vorgenommen und ebenfalls fortlaufend registriert.

Durch die Arteria femoralis wurde ein Polyaethylenkatheter bis zum Aortenbogen eingeführt. Über einen Statham-Druckwandler wurde der arterielle Systemdruck registriert; meistens wurde zur Registrierung der elektronisch integrierte Mitteldruck verwandt. Bei den Katzen der Versuchsserie I wurde zusätzlich über die Vena femoralis der zentrale Venendruck registriert.
Der Blutdruck wurde bei Bedarf mit Noradrenalin (20-100 gamma/ml) erhöht. Die Blutdruckkorrektur erfolgte über eine intraarterielle Perfusion, deren Geschwindigkeit nach den gewünschten Blutdruckwerten und den Veränderungen des arteriellen Systemdruckes eingestellt wurde.

2.2.1. Intrakranielle Druckmessung

Zur Messing des intrakraniellen Druckes wurde über dem parietalen Bereich einer Hemisphäre kraniotomiert und ohne Verletzung der Dura ein Katheter mit einem Ballon oder ein Burster-Druckwandler zwischen Dura und Schädelkalotte eingeführt. Zur Befestigung und zur Abdichtung des intrakraniellen Raumes wurde der Knochendefekt der Kraniotomiewunde mit Histacryl verschlossen. Der Ballon wurde mit 0,2 bis 0,5 ml Flüssigkeit gefüllt, d.h. es wurde soviel Flüssigkeit eingegeben, daß durch den Ballon keine Druckschwankungen übertrugen. Nach dem bei diesem Füllungszustand erhaltenen Druck wurde über einen Statham-Druckwandler der Nullwert eingestellt und auf einen Mehrfachschreiber der intrakranielle Druck fortlaufend registriert.

2.2.2. Erzeugung eines Hirnödems

In den Versuchsserien I und II wurde in die andere Hemisphäre in gleicher Weise ein Ballon zur intrakraniellen Drucksteigerung implantiert. Eine Hirnschädigung wurde in der Weise vorgenommen, daß der eine der beiden unter die Schädelkalotte implantierten Ballons langsam mit Flüssigkeit gefüllt wurde, bis der kontralateral gemessene intrakranielle Druck und der mittlere arterielle Systemdruck gleich hoch waren. Diese artefizielle Hirndruckerhöhung wurde für 20 Minuten beibehalten.

In der Versuchsserie III wurde eine Hirnschädigung durch Arterienabklemmung vorgenommen. Hierzu wurden die Tiere thorakotomiert und der Truncus brachiocephalicus und die linke Arteria subclavia für 20 Minuten abgeklemmt (Abb.1).

Abb.1: Verlauf des Truncus brachiocephalicus und der Arteria subclavia bei der Katze. Querstriche zeigen den Ort der Abklemmung an.

2.2.3. Messung der zerebralen Durchblutung

Die zerebrale Durchblutung wurde mit der Xenon 133-Clearance-Technik bestimmt. Hierzu wurde die linke Arteria carotis communis einschließlich ihrer Bifurkation freigelegt. Bei den Pavianen und Rhesusaffen wurde die Arteria carotis externa ligiert und die Arteria carotis communis mit einer 12er Injektionsnadel punktiert. Die bei den Katzen das Gehirn überwiegend über Äste der Arteria carotis externa versorgt wird, wurde diese nicht ligiert und es wurde die Arteria carotis communis punktiert. 2 µCi Xe 133 bei den Affen in 2 ml physiologischer NaCl-Lösung gelöst, bei den Katzen 1 µCi Xe 133 in 1 ml NaCl-Lösung gelöst wurden innerhalb von 2 Sekunden injiziert. Die zerebrale Xenon 133-Aktivität der gleichseitigen Großhirnhemisphäre wurde parietal gemessen, über 10 Minuten mit einem Impulszähler registriert und mit Hilfe

eines Impulsschreibers aufgezeichnet.

Neben der Xenon 133-Clearance-Technik wurde bei zwei Pavianen zusätzlich eine elektromagnetische Messung des Carotisflows durchgeführt. Hierzu wurde um die rechte Arteria carotis communis nach operativer Freilegung und Ligierung der Arteria carotis externa ein Mikroflowmeter implantiert und die Durchströmung fortlaufend registriert.

3. Resultate

3.1. Physiologische Erscheinungen

Die EEG-Registrierung diente der Beurteilung der kortikalen Funktionen. Je nach Geschwindigkeit, mit der der Hirndruck das Niveau des arteriellen Blutdruckes erreichte, entwickelte sich innerhalb von Sekunden bis zu 20 Minuten ein Null-Linien-EEG. Bei der Gefäßabklemmung, die in der Versuchsserie III zur Erzeugung der Hirnischämie angewandt wurde, zeigte das EEG ebenfalls innerhalb von Sekunden eine Null-Linie. 3 Katzen der Serie I, 2 Paviane der Serie II und alle Tiere der Serie III hatten vom Moment der Hirndruckentlastung an ununterbrochen ein Null-Linien-EEG. Bei den übrigen Tieren der Gruppe I und II tauchten kurzzeitig niederfrequente Potentiale nach der Ischämie wieder auf.

Sowohl während artefizieller Erhöhung des intrakraniellen Druckes als auch während der arteriellen Abklemmung entwickelte sich bei allen Tieren innerhalb von 10 Sekunden initial ein deutlicher Herzfrequenzanstieg mit Werten bis 200/min. und kurz darauf eine Bradykardie, die den Puls auf 80 - 100/min. abfallen ließ. Bei intrakranieller Druckentlastung oder nach Lösung der arteriellen Abklemmung sank die Frequenz meist plötzlich auf sehr niedrige Werte, stieg aber innerhalb der nächsten 5 - 15 Minuten wieder auf Werte im unteren Normbereich an. Gegen Ende der Versuche sank die Frequenz oft zusammen mit dem arteriellen Systemdruck.

Während der artefiziellen intrakraniellen Druckerhöhung, besonders wenn der intrakranielle Druck sich dem arteriellen Systemdruck näherte, traten neben ventrikulären Extrasystolen verschiedene EKG-Veränderungen auf (Abb. 2):

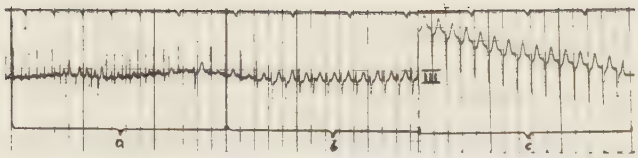

Abb. 2: EKG-Ableitung III (nach Einthoven) bei der Katze KD 7 der Serie I. 10 Sekunden nach Beginn einer langsamen artefiziellen Hirndruckerhöhung treten eine supraventrikuläre Tachykardie (a), ventrikuläre Extrasystolen, Veränderungen des Kammerkomplexes (b), Absinken der ST-Strecke und eine Vergrößerung der T-Wellen (c) auf.

AV-Überleitungsstörungen, Veränderungen des Kammerkomplexes, Hebung und Senkung der ST-Strecke, T-Wellen-Veränderungen und TU-Verschmelzungswellen.

In den meisten Fällen bildeten sich diese Veränderungen trotz gleichbleibendem intrakraniellen Druck nach wenigen Minuten zurück.

Der arterielle Druck erhöhte sich reflektorisch sowohl während artefizieller intrakranieller Druckerhöhung als auch während arterieller Gefäßabklemmung um durchschnittlich 70 mmHg. Nach etwa 5 Minuten sank der Blutdruck auf den Ausgangswert oder bis zu 40 mmHg darunter (Abb. 3).

2 bis 3 Minuten nach Ende der Hirnischämie begann der arterielle Systemdruck auf einen höheren als den Normalwert zu steigen.

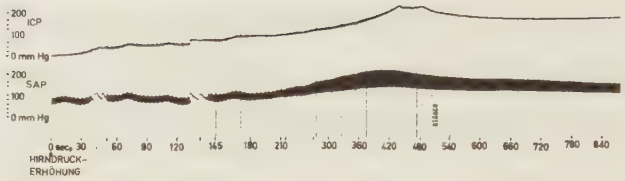

Abb. 3: Verhalten des intrakraniellen Druckes (ICP) und des arteriellen Druckes (SAP) während artefizieller Hirndruckerhöhung bei dem Pavian P2 der Serie II. Zusammen mit einer langsamen Steigung des intrakraniellen Druckes auf über 200 mmHg steigt der arterielle Druck auf 200 mmHg und fällt dann trotz weiterhin hohem intrakraniellen Druck ab.

Etwa eine Stunde nach Ende der Hirnarterienabklemmung oder der artefiziellen Hirndruckerhöhung fiel bei einigen Tieren der Blutdruck kontinuierlich ab.
Diese Tendenz zur Hypotonie war bei Pavianen wesentlich deutlicher ausgeprägt als bei Katzen. Um diese Hypotonie zu überwinden, wurde den Tieren Noradrenalin meist durch intraarterielle Infusion verabreicht.

3.2. Intrakranieller Druck

Der intrakranielle Druck stieg bei den Tieren der Gruppen I und II abhängig von dem Volumen, mit dem der unter die Kalotte implantierte Ballon gefüllt wurde. Bei den anderen Tieren sank der intrakranielle Druck während der Arterienabklemmung auf annähernd 0 mmHg. Nach der Ischämie lag der intrakranielle Druck für 1 bis 3 Minuten zunächst

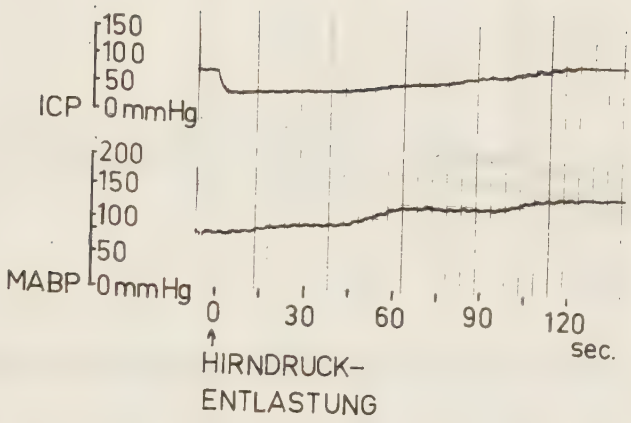

Abb. 4: Nach Entlastung des intrakraniellen Ballons fällt bei der Katze KD 5 der Serie I der intrakranielle Druck (ICP) kurzfristig ab und steigt dann zusammen mit dem arteriellen Druck (MABP) wieder an. Dieser sekundäre Hirndruckanstieg ist Folge des ischämischen Hirnödems.

bei allen Tieren auf normalem Niveau. Bei den Tieren der Serie I und II sank er nach Entlastung plötzlich auf normale Werte. Nach 1 bis 3 Minuten stieg der intrakranielle Druck bei allen Tieren spontan an. Die Höhe, die er erreichte, war unterschiedlich (Abb. 4).
Bei allen Versuchen zeigte sich nach der Ischämie und nachdem der intrakranielle Druck sich auf das neue Niveau eingestellt hatte, daß jede Veränderung des arteriellen Druckes eine gleichgerichtete Veränderung des intrakraniellen Druckes nach sich zog (Abb. 5). Diese Ankoppelung

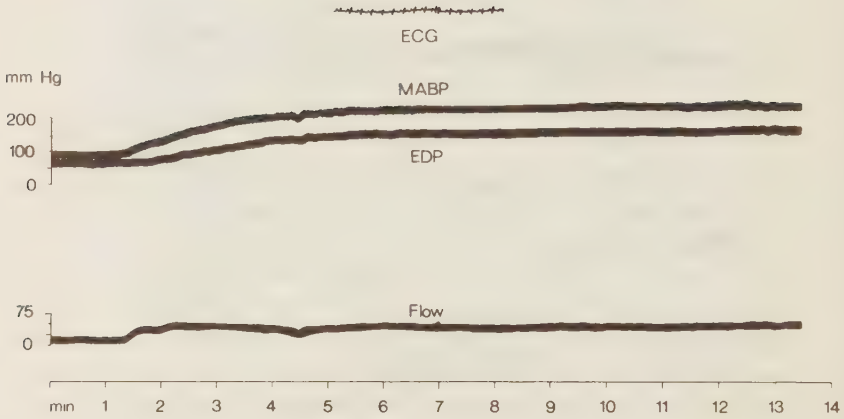

Abb. 5: Intrakranieller Druck (EDP), arterieller Systemdruck (MABP) und Carotisdurchblutung (Flow) - gemessen mit einem Mikroflowmeter bei Pavian KF3 der Serie II in Abhängigkeit vom arteriellen Druck. Etwa 20 Minuten nach Beendigung der artefiziellen Hirndruckerhöhung wird der arterielle Systemdruck durch Noradrenalin von 95 mmHg auf etwa 200 mmHg angehoben. Der intrakranielle Druck steigt von 60 mmHg auf 105 mmHg. Die registrierte Durchblutung der Arteria carotis steigt von 10 ml/min. auf 40 ml/min.

des intrakraniellen Druckes an den arteriellen Druck war bei allen Tieren nachzuweisen, doch verhielt sie sich quantitativ durchaus nicht einheitlich.

	Niedrigster MABP			Höchster MABP			CPP		ICP	
Tier	MABP mmHg	ICP mmHg	CPP mmHg	MABP mmHg	ICP mmHg	CPP mmHg	min. mmHg	max. mmHg	min. mmHg	max. mmHg
Gruppe 1										
KD2	70	2	68	200	3	197	68	197	-3	16
KD6	30	8	22	200	13	187	90	200	-3	20
P2	60	57	3	150	65	85	3	85	41	80
P4	60	20	40	120	15	105	35	105	15	35
V11	50	80	-30	130	90	40	-30	40	50	100
V14	65	4	61	185	35	150	61	152	0	35
V16	115	-20	135	300	50	250	135	250	-20	50
V18	50	40	10	235	60	175	10	175	30	150
V26	60	5	55	215	15	200	55	200	0	22
V29	65	65	0	180	70	110	0	110	48	118
V32	65	55	10	180	30	150	-5	45	55	150
Gruppe 2										
KD5	45	15	30	180	70	110	30	110	15	70
KD7	20	-25	45	200	50	150	35	159	-30	50
P1	35	33	2	100	70	30	-15	30	30	90
P3	30	25	5	165	120	45	5	45	20	120
V6	45	60	-15	145	125	20	-15	20	60	125
V9	50	65	-15	175	125	50	-15	50	55	125
V10	50	60	-10	120	75	45	-10	45	60	90
V17	80	0	80	275	25	250	80	250	0	25
V22	87	35	52	300	60	240	52	240	17	90
V24	15	15	0	230	60	170	0	170	12	60
V30	55	12	43	130	42	88	43	88	12	42
V31	5	25	-15	225	70	155	-15	155	25	75
V33	62	80	-18	162	135	27	-18	27	75	140
V34	25	-2	27	180	15	165	27	165	-2	20
V35	65	25	40	235	95	130	40	130	-15	95
R7	72	5	67	195	95	100	65	100	5	95
R8	25	5	20	170	100	70	5	105	0	80
R9	80	45	35	160	105	55	30	60	45	105
Gruppe 3										
KD3	40	0	40	125	60	65	27	70	-5	70
V8	80	120	-40	155	200	-45	-45	-18	120	200
V13	110	35	75	210	110	75	40	100	35	100
V19	60	-30	90	220	75	145	-30	110	75	110
V21	20	60	-40	220	70	150	-90	150	60	82
V27	75	30	45	190	125	65	30	65	30	125
KF3	12	0	12	150	110	40	12	55	0	110
KF4	40	-10	50	215	105	110	50	110	-15	105
R3	40	30	10	150	60	90	-15	90	25	110
R5	50	45	5	175	155	20	5	35	40	155
R10	20	0	20	165	20	45	15	105	0	120

Tabelle 1:

Arterieller Systemdruck (MABP), intrakranieller Druck (ICP) und zerebraler Perfusionsdruck (CPP) während des höchsten und des niedrigsten arteriellen Druckes nach Beendigung der zerebralen Ischämie. Im rechten Teil der Tabelle sind die niedrigsten und die höchsten Werte des zerebralen Perfusionsdruckes und des intrakraniellen Drukkes nach Beendigung der zerebralen Ischämie aufgezeichnet. Der zerebrale Perfusionsdruck ist hier definiert als Differenz zwischen arteriellem Systemdruck und intrakraniellem Druck. Die negativen Werte beruhen auf fehlerhafter Eichung. Die Tendenz der Steigungen bleibt davon allerdings unbeeinflußt.

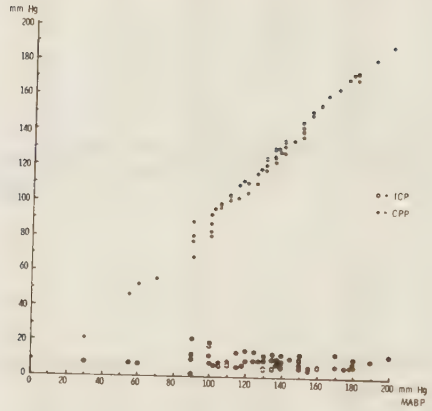

Abb. 6: Beziehung zwischen arteriellem Systemdruck (MABP) und intrakraniellem (ICP) und Perfusionsdruck (CPP) bei der Katze KD6 der Serie I. Bei ansteigendem arteriellen Systemdruck bleibt der intrakranielle Druck niedrig, während die Steigung der Kurve des Perfusionsdruckes 45° beträgt.

Es ließen sich 3 Gruppen unterscheiden (Tab. 1):

1. Bei einer Gruppe von Tieren war die Erhöhung des intrakraniellen Druckes nach der zerebralen Ischämie nur kurzfristig. Die Abhängigkeit des intrakraniellen Druckes vom arteriellen Systemdruck grafisch dargestellt ergab eine Gerade, die keine oder nur eine geringe Steigung zeigt (Abb. 6).

2. Bei den meisten Tieren zeigte sich ein mittlerer Einfluß des arteriellen Druckes auf den intrakraniellen

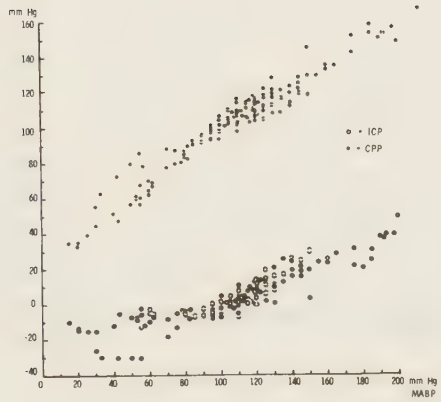

Abb. 7: Beziehung zwischen arteriellem Systemdruck (MABP) und intrakraniellem (ICP) und Perfusionsdruck (CPP) bei der Katze KD7 der Serie I. Die Kurven des intrakraniellen und des Perfusionsdruckes steigen bei zunehmendem arteriellen Druck an. Die Steigung beider Kurven liegt unter 45°.

Druck (Abb. 7). Das heißt, eine Veränderung des arteriellen Systemdruckes führte zu einer gleichgerichteten Änderung des intrakraniellen Druckes, die aber numerisch unter der Änderung des artefiziellen Druckes zurückblieb. Die Steigung der Geraden intrakranieller Druck/arterieller Druck lag hierbei signifikant unter 45°.

3. Die dritte Gruppe wurde von einigen Tieren gebildet, die bei arteriellem Druckanstieg einen nahezu gleich großen Anstieg des intrakraniellen Druckes zeigten (Abb. 8).

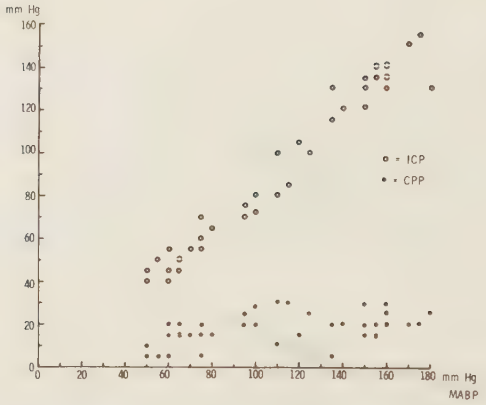

Abb. 8: Beziehung zwischen arteriellem Systemdruck (MABP) und intrakraniellem (ICP) und Perfusionsdruck (CPP) bei dem Rhesusaffen R5 der Serie II. Der intrakranielle Druck steigt in gleichem Maße wie der arterielle Druck, die Steigung der Kurve des intrakraniellen Drukkes beträgt also 45°. Dagegen steigt die Kurve des Perfusionsdruckes nicht.

Zwei Tiere (V32 und R10) zeigten einen Knick im Verlauf der Funktion, d. h. nach Überschreiten eines bestimmten arteriellen Druckes stieg der intrakranielle Druck besonders steil an (Abb. 9a und b). Weitere Unregelmäßigkeiten ergaben sich in dieser Gruppe daraus, daß sich der intrakranielle Druck nach Anheben des arteriellen Druckes auch bei erneuter Senkung zumindest vorübergehend auf ein höheres Niveau eingestellt hat. Die Gerade intrakranieller Druck/arterieller Druck hatte eine Steigung von 45°.

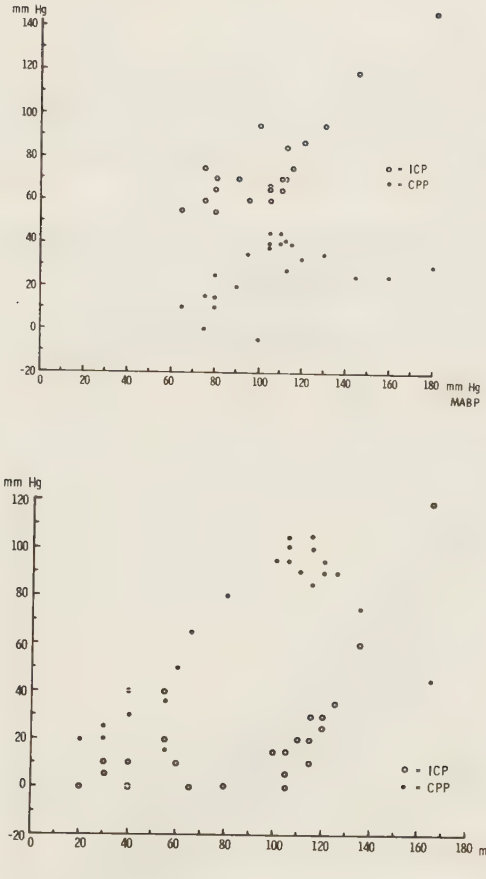

Abb. 9: Intrakranieller Druck (ICP) und Perfusionsdruck (CPP) in Abhängigkeit vom arteriellen Systemdruck MABP):
a) bei einer Katze (V32) der Serie III und
b) bei einem Rhesusaffen (R10) der Serie II.
Bei beiden Tieren steigt der intrakranielle Druck nicht, solange der arterielle Systemdruck unter 100 mmHg lag; über einem arteriellen Druck von 100 mmHg steigt der intrakranielle Druck sehr stark. Die Perfusionsdruckkurve verhält sich umgekehrt.

Die hier vorgenommene Einteilung der Tiere in drei Gruppen hat nichts mit der im Kapitel 2 (Material und Methoden) vorgenommenen Einteilung in drei Serien zu tun. Jene betrifft die Methodik der Experimente, diese die Resultate. Wie sich zeigte, hatte die Methodik keinen Einfluß darauf, wie sich die Tiere im Hinblick auf die hier vorgenommene Klassifizierung verhielten.

3.3. Verhalten des Perfusionsdruckes in Abhängigkeit vom arteriellen Systemdruck

Nach Beendigung der Hirnischämie wurden die arteriellen Druckschwankungen unmittelbar auf den intrakraniellen Druck übertragen, wie oben dargestellt jedoch in unterschiedlichem Grade. Aus der Definition des intrakraniellen Perfusionsdruckes als Differenz zwischen arteriellem Systemdruck und intrakraniellem Druck ergibt sich, daß arterielle Druckschwankungen den intrakraniellen Perfusionsdruck veränderten. Die Abbildungen 5 und 10 sind zwei Beispiele dafür, daß die Schwankungen des intrakraniellen Druckes ein geringeres Ausmaß als die des arteriellen Druckes hatten.

Es war ohne Belang, ob sich der Blutdruck spontan änderte oder mit Arfonad oder Noradrenalin artefiziell verändert wurde. Der Vergleich aller auswertbaren Tiere der Versuchsserie III zeigt, in welchen Bereichen sich diese Abhängigkeit bewegt (Abb. 11).

Die oben erwähnte Dreiteilung der Tiere nach dem Verhalten des intrakraniellen Druckes spiegelt sich auch im Perfusionsdruck wider. Wir finden diese Dreiteilung in der unterschiedlichen Steigung der Funktion des Perfusionsdruckes in Abhängigkeit vom arteriellen Druck (Abb. 6 - 8). So beträgt bei den Tieren der ersten Gruppe

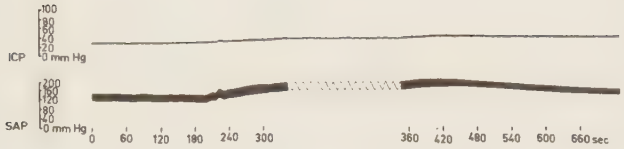

Abb. 10: Registrierung des arteriellen Systemdruckes (SAP) und des intrakraniellen Druckes (ICP) bei einer Katze (KD2) der Serie I. Während der arterielle Systemdruck zwischen 130 und 200 mmHg schwankt, bewegt sich der intrakranielle Druck nur zwischen 30 und 50 mmHg.

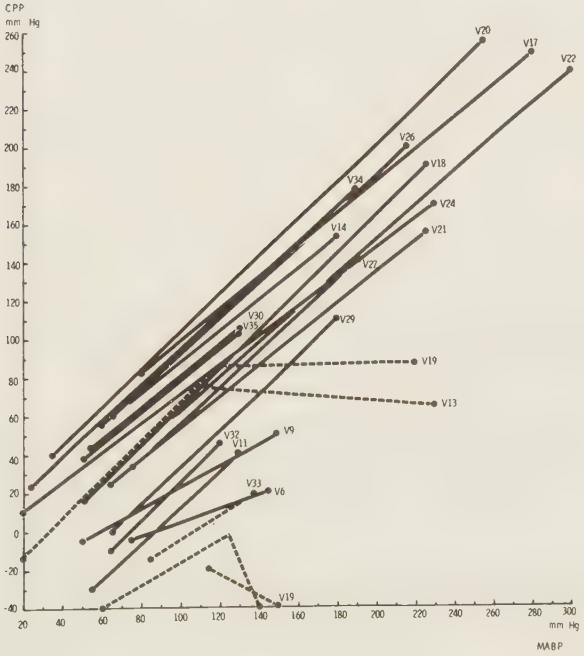

Abb. 11: Abhängigkeit des Perfusionsdruckes (CPP) vom arteriellen Druck (MABP) bei allen auswertbaren Katzen der Versuchsserie III.

der Anstieg der Funktion des Perfusionsdruckes in Abhängigkeit vom arteriellen Druck etwa 45°. Bei den Tieren der zweiten Gruppe liegt der Anstieg der Funktion deutlich unter 45°, und bei den Tieren der dritten Gruppe besteht eine Tendenz, daß der Perfusionsdruck trotz Veränderung des arteriellen Druckes gleich bleibt. Die beiden Tiere (V32 und R10), bei denen es im Laufe der arteriellen Druckerhöhung zu einem plötzlichen Steilerwerden der Funktion des intrakraniellen Druckes kommt, zeichnen sich hier durch einen plötzlichen Abfall der Funktion des Perfusionsdruckes nach einem "kritischen" arteriellen Druck aus, der in unseren Fällen nie unter 100 mmHg lag (Abb. 9a und b).

3.4. Verhalten der zerebralen Durchblutung in Abhängigkeit vom arteriellen Systemdruck

Verwertbare Ergebnisse der Untersuchung der Xe 133-Clearance lieferten die 6 Paviane und ein Rhesusaffe der Versuchsserie II und 9 Katzen der Versuchsserie III.

Trägt man die Werte des arteriellen Druckes im Verhältnis zur Hirndurchblutung auf, so ergeben sich auch hier im Hinblick auf die Steigung der Kurven verschiedene Gruppen. Diese entsprechen der Gruppeneinteilung, die im Hinblick auf das Verhalten des Perfusionsdruckes vorgenommen wurde. (Abb. 12a - c, Tab. 2)

Die Hirndurchblutung war bei allen Tieren unmittelbar nach der Ischämie sehr niedrig. Der Durchschnittswert betrug bei den Affen 19 ml/100 g/min. (vor Ischämie 30,3 ml/100 g/min,) und bei den Katzen 18 ml/100 g/min. (vor Ischämie 17,6 ml/100 g/min.). In der Gruppe 1, in der der arterielle Hochdruck auch den Perfusionsdruck signifikant vergrößerte, nahm die Hirndurchblutung während arterieller Hypertension

Tier	MABP mmHg	ICP mmHg	CPP mmHg	CBF ml/100 g/min.	MABP mmHg	ICP mmHg	CPP mmHg	CBF ml/100 g/min.
Gruppe 1								
P2	55	5	50	16	90	30	60	26
P4	85	45	40	10	130	45	85	25
V14	70	0	70	8	190	30	160	54
V16	105	0	105	10	180	40	140	31
V18	115	30	85	15	220	70	150	55
V20	70	0	70	10	200	0	200	45
Gruppe 2								
P3	45	5	40	5	80	25	55	10
V5	90	35	55	10	130	45	85	10
V6	110	20	90	10	120	10	110	10
V10	90	70	20	18	100	65	35	20
V17	85	0	85	5	200	20	180	23
Gruppe 3								
V19	75	25	50	21	200	70	130	23
KF3	70	65	5	5	95	90	5	5
KF4	75	60	15	10	150	135	15	15
R10	40	25	15	33	115	85	30	20

Tabelle 2: Arterieller Systemdruck (MABP), intrakranieller Druck (ICP), zerebraler Perfusionsdruck (CPP) und zerebrale Durchblutung (CBF) nach Beendigung der zerebralen Ischämie während niedrigen und hohen arteriellen Druckes.

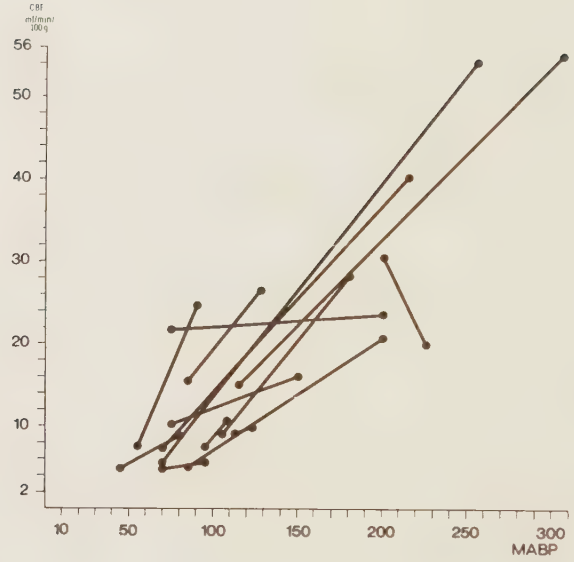

Abb. 12 a): Hirndurchblutung (CBF) der Tiere der Tabelle 2 bei niedrigem und bei hohem arteriellen Druck (MABP).

signifikant zu. Bei der Gruppe 2 war der Anstieg der Hirndurchblutung bei steigendem arteriellen Systemdruck nur gering, und bei der Gruppe 3 stieg die Hirndurchblutung nicht oder kaum.

Die Korrelation zwischen arteriellem Systemdruck und Hirndurchblutung war genauer in den Fällen zu erkennen, in

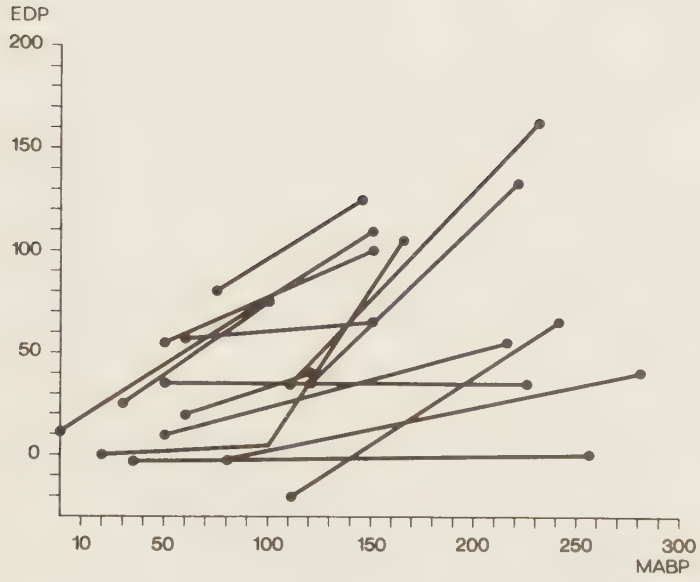

Abb. 12 b): Intrakranieller Druck (EDP) in mmHg der Tiere der Tabelle 2 bei hohem und bei niedrigem intrakraniellen Druck (MABP).

denen die Carotisdurchblutung mit einem Mikroflowmeter gemessen wurde. Wie aus den Abbildungen 13 und 14 zu ersehen ist, steigen nach Erhöhung des arteriellen Druckes der intrakranielle Druck, der zerebrale Perfusionsdruck und die Carotisdurchblutung. Die Carotisdurchblutung macht alle kurzfristigen Änderungen des arteriellen Druckes in gleichem Sinne mit.

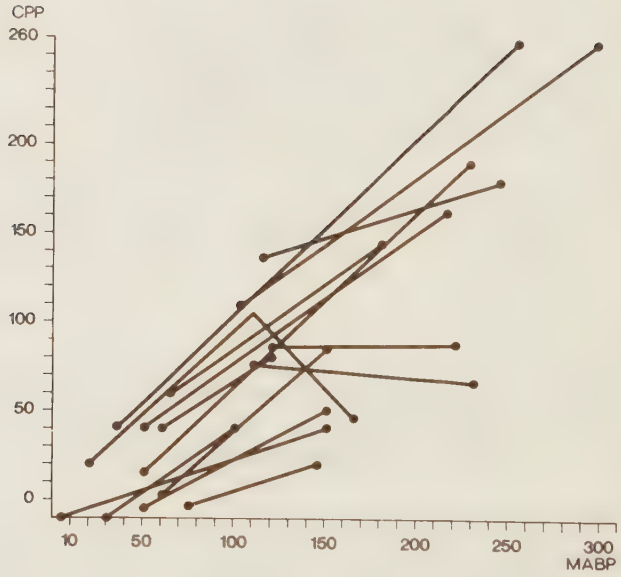

Abb. 12 c): Perfusionsdruck (CPP) in mmHg der Daten der Tabelle 2 bei hohem und bei niedrigem intrakraniellen Druck (MABP).

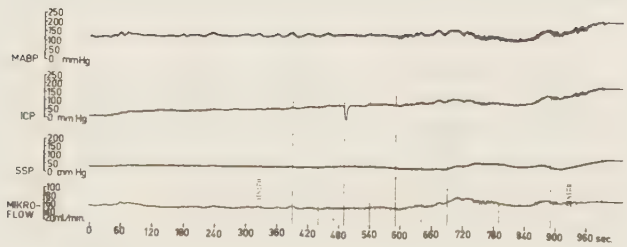

Abb. 13: Verhalten des intrakraniellen Druckes (ICP), des arteriellen Druckes (MABP), des Sinus sagitalis-Druckes (SSP) und der Durchblutung der Arteria carotis interna (gemessen mit einem Mikroflow-Meter) bei einem Pavian. Der arterielle Druck wurde mit Noradrenalin angehoben.

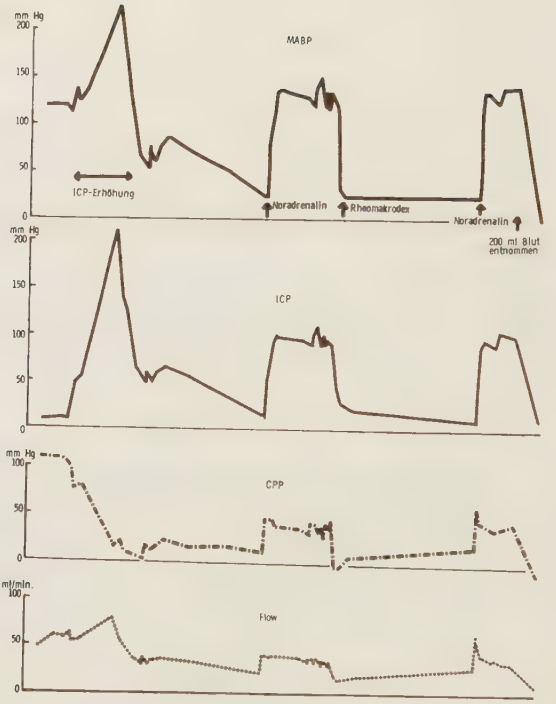

Abb. 14: Entwicklung des intrakraniellen Druckes (ICP), des zerebralen Perfusionsdruckes (CPP) und der Durchblutung der Arteria carotis (Flow) in Abhängigkeit von Schwankungen des arteriellen Systemdruckes (MABP) bei dem Pavian KF3 der Serie II. Während artefizieller Drucksteigerung verhält sich der zerebrale Perfusionsdruck gegensätzlich zum arteriellen Druck, weil hier der intrakranielle Druck so lange erhöht wurde bis der Perfusionsdruck 0 mmHg war.

4. Diskussion

4.1. EKG und arterieller Blutdruck während und nach arterieller Hirndruckerhöhung und Hirnarterienabklemmung

Bei den folgenden Ausführungen ist strikt zu unterscheiden zwischen dem Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten während der initialen artefiziellen Hirndrucksteigerung, während der artefiziellen Gefäßabklemmung und während der in beiden Fällen folgenden Hirndrucksteigerung aufgrund des sich entwickelnden Hirnödems, obwohl die Erscheinungen zum Teil auf dieselben Mechanismen zurückzuführen sind.

4.1.1. EKG und Herzfrequenz

Über das Frequenzverhalten des Herzens während und kurz nach Hirnischämie sind keine einheitlichen Beobachtungen beschrieben worden. Von einem häufig zu beobachtenden Herzfrequenzanstieg sowohl nach Arterienabklemmung als auch während Hirndruckerhöhung sprechen mehrere Autoren (32,57,74). Nach schweren Verletzungen mit Hirnödem fanden die meisten Autoren ein Überwiegen von Bradykardien (6,63,72,80). Nach einer Latenzzeit wurde in den oben beschriebenen Versuchen während der artefiziellen Ischämie ein Herzfrequenzanstieg mit anschließender Tendenz zum Frequenzabfall gefunden. Nach Entlastung des intrakraniellen Ballons oder Lösung der arteriellen Klammern folgte zusammen mit dem Abfall des arteriellen Blutdruckes ein kurzfristiger Herzfrequenzabfall. Bei den meisten Tieren folgte in der sich anschließenden Phase eines erhöhten intrakraniellen Druckes zusammen mit einem Blutdruckanstieg eine Tachykardie und anschließend, wenn sich spontan eine Tendenz zur Hypotonie entwickelte, wieder eine Bradykardie. Diese Parallelität von Blutdruck und

Herzfrequenz ist bemerkenswert. Sie erlaubt unter Umständen auch in der Humanmedizin die durch zerebrale Ischämie verursachte arterielle Hypertension von einem Schocksyndrom zu unterscheiden.

Neben diesem besonderen Frequenzverhalten fanden sich im EKG verschiedene Veränderungen, die von anderen Untersuchern schon beschrieben wurden, wie ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen (6,26,63), AV-Überleitungsstörungen (56,57,63), Sinusarrhythmien (2,5,21), Hebung und Senkung der ST-Strecke (6,21,26,57,82), Veränderungen des Kammerkomplexes (2,23,75), Veränderungen der T-Wellen (5,26,57) und TU-Verschmelzungswellen (57,63). Im Zusammenhang mit diesen EKG-Veränderungen wurden häufig akute Myokardveränderungen beschrieben, wie fokale Myokardödeme (14), subendokardiale (21,23) und interstitielle Blutungen (14), fokale Myokardzelldegeneration (8,23) und Myokardnekrosen (21). Die EKG- und pathologischen Myokardveränderungen, die sich sowohl durch Stimulierung der dienzephalen Medulla oblongata oder des sympathischen Nervensystems (26,40,56,81) als auch durch Katecholamingabe (3,50) simulieren lassen, werden daher auf eine überwiegend sympathische Wirkung zurückgeführt, während die Bradykardie wohl auf einen Vagusreiz beruht (6,16,82) oder durch Zusammenwirken von Vagus und Sympathikus bestimmt wird (57,79).

4.1.2. Blutdruck

Das Verhalten des arteriellen Systemdruckes während artefizieller Hirndruckerhöhung stand schon im Mittelpunkt der Untersuchungen von Naunyn und Schreiber (62) und Cushing (10). Die reflektorische Blutdruckerhöhung bei intrakranieller Hypertension ist heute unter dem Begriff Cushing-Reflex bekannt. Wird der intrakranielle Druck

plötzlich erhöht, so steigt der arterielle Druck bis auf einen Wert knapp oberhalb des intrakraniellen Druckes steil an. Liegt dabei der zerebrale Perfusionsdruck noch über etwa 40 mmHg, bleibt der Blutdruck auf dem erhöhten Niveau solange der intrakranielle Druck erhöht ist. Liegt der zerebrale Perfusionsdruck aber nahe bei 0 mmHg, so kommt es schnell zu einem kontinuierlichen Blutdruckabfall. Sofort nach Entlastung des intrakraniellen Druckes kommt es zu einem schnellen Blutdruckabfall.

Der Cushing-Reflex wird ausgelöst durch die mit intrakranieller Drucksteigerung verbundene Hypoxie oder direkt durch die Verminderung des Perfusionsdruckes (9,30,54,58, 64,65). Auf den Reiz, der den Cushing-Reflex verursacht, sind auch andere Körperreaktionen zurückzuführen, wie der Herzfrequenzanstieg, Änderung der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz und gesteigerte HCl-Sekretion des Magens (4,66). Daß allein Sauerstoffmangel des Gehirns den auslösenden Reiz darstellt, hatte Cushing vermutet. Diese Vermutung wurde durch die Ergebnisse anderer Autoren bestätigt (9,30,43,58,64,65).Nach Entlastung des Ballons oder Lösung der Abklemmung kommt es wie schon erwähnt zu einem schnellen Abfall des Blutdruckes. Diesem Blutdruckabfall liegt möglicherweise ein "central resetting" (42) zugrunde, d. h. eine kurzfristige Sollwertverstellung der Zentren des barorezeptorischen kardiovaskulären Reflexes, die erst langsam durch den normalen Regulationsmechanismus wieder verdrängt wird.

Bei den hier behandelten Versuchen stieg der Blutdruck nach Ende der artefiziellen Hirndruckerhöhung meist erneut auf einen Wert, der oberhalb des Ausgangswertes lag. Dies erfolgte parallel zu dem sekundären Anstieg des Hirndruckes. Eine Normalisierung des Blutdruckes nach Ende der Hirnischämie wurde also überlagert von einem erneuten

Hirndruckanstieg, der sich auf Grund des sekundären Hirnödems entwickelte und der einen erneuten Cushing-Reflex, d. h. eine reaktive Erhöhung des arteriellen Systemdruckes auslöste. Erst nach erneutem Sistieren der zerebralen Durchblutung kam es bei diesen Tieren zur terminalen Hypotonie.

Die Regulation bei arterieller Abklemmung verhielt sich ähnlich. Eine Stimulation des Carotissinus und des barorezeptorischen Vasomotorenzentrums spielte bei der Ballonmethode wohl keine Rolle, ist aber bei der Arterienabklemmung zu berücksichtigen (10,13,15).

4.2. Auswirkung des arteriellen Druckes auf den intrakraniellen und den Perfusionsdruck beim Hirnödem

Nach Entlastung des intrakraniellen Ballons sinkt der Hirndruck für einige Sekunden bis Minuten ab und steigt dann kontinuierlich an (51,78); nach Lösen der arteriellen Klammern steigt der Hirndruck ebenfalls erst nach einer Zeit bis zu einigen Minuten an. Wegen der Ankoppelung des intrakraniellen Druckes an den arteriellen Systemdruck folgt nach jeder arteriellen Druckänderung eine gleichgerichtete Veränderung des intrakraniellen Druckes. Diese Abhängigkeit der intrakraniellen von einer arteriellen Druckänderung ist jedoch nach der Hirnischämie bei allen Tieren gleich.

Langfitt u. a. (44) teilten das Verhalten des intrakraniellen Druckes nach zerebraler Ischämie in verschiedene Stadien ein. Durch wiederholte Expansion eines epiduralen Ballons hatten sie eine abgestufte Hirnschädigung (im wesentlichen durch Hypoxie bedingt) vorgenommen. Dabei ergaben sich in Abhängigkeit vom Grad der Hirnschädigung vier verschiedene Verhaltensweisen des intrakraniellen

Druckes bei Erhöhung des arteriellen Druckes. Diese unterschiedlichen Verhaltensweisen des intrakraniellen Druckes führten Langfitt u. a. auf verschiedene Stadien des Verlustes der Autoregulation zurück. Im ersten Stadium - also nach geringer Hirnschädigung - führt eine Erhöhung des arteriellen Systemdruckes zu keiner Veränderung des intrakraniellen Druckes. Nach stärkerer Hirnschädigung im zweiten Stadium bewirkt eine Erhöhung des arteriellen Druckes eine leichte Erhöhung des intrakraniellen Druckes, und im dritten Stadium ist bei arterieller Druckerhöhung die Druckdifferenz des intrakraniellen Druckes ebenso hoch wie die des arteriellen. Das vierte Stadium ist dadurch charakterisiert, daß auch nach Desufflation des epiduralen Ballons eine arterielle Druckerhöhung eine ebenso große Erhöhung des intrakraniellen Druckes nach sich zieht.

Die Vorstellung, daß dieses unterschiedliche Verhalten des intrakraniellen Druckes bei arterieller Druckerhöhung auf unterschiedliche Grade des Verlustes der Autoregulation zurückzuführen sind, basiert auf der Annahme von Langfitt u.a. (44), daß der posttraumatischen Hirnschwellung in erster Linie eine Zunahme des Blutvolumens im intrakraniellen Raum zugrunde liegt. Aus diesem Grunde sollte die auch quantitativ zunehmende Ankopplung des intrakraniellen Druckes an den arteriellen Druck auf eine zunehmende Paralyse der Hirngefäße in Kombination mit einem fortschreitenden Verlust der Autoregulation beruhen. Die Vasoparalyse nach der Ischämie führt zunächst zu einer Hirnschwellung. Nach der Munroe-Kellie Doktrin kann diese Hirnschwellung so lange kompensiert werden wie ein entsprechendes Volumen, etwa Liquor, aus dem intrakraniellen Raum verschwindet. Nach Erschöpfung dieser Liquorreserve führt jede weitere Zunahme des intravasalen Blutvolumens zu einer Hirndrucksteigerung. Wegen der Vaso-

Paralyse ist das intrakranielle Blutvolumen vom arteriellen Systemdruck abhängig, der so die Höhe des intrakraniellen Druckes beeinflußt.

Bei den hier behandelten Versuchen waren bei Veränderung des arteriellen Druckes drei verschiedene Verhaltensweisen des intrakraniellen Druckes festzustellen. Sie entsprechen zweifellos verschiedenen Stadien der Hirnschädigung (Abb. 15). Bei der ersten Gruppe von Tieren folgt jeder arteriellen Druckänderung zwar eine Änderung des intrakraniellen Druckes, diese intrakranielle Druckänderung ist aber nur kurzfristig, so daß bei Auftragung der intrakraniellen Druckwerte gegen den arteriellen Druck die Kurve der intrakraniellen Druckwerte weitgehend parallel zur Abszisse verläuft. Die Kurve der Werte des Perfusionsdruckes zeigt eine Steigung von 45°. Die Tatsache, daß der Hirndruck, wenn auch nur kurzfristig, auf eine Veränderung des arteriellen Druckes reagiert, weist darauf hin, daß die Autoregulation nicht mehr intakt war. Ein Anstieg des intravaskulären Volumens ist nach der Munroe-Kellie Doktrin nur möglich, wenn ein gleich großes Volumen von Hirngewebe oder zerebrospinaler Flüssigkeit verdrängt wird. Eine intrazerebrale Vasodilatation würde nun das Hirnvolumen erhöhen (67); der Raum der zerebrospinalen Flüssigkeit ist jedoch groß genug, um durch Flüssigkeitsverschiebung die Volumenvermehrung zu kompensieren (51,68). Auf eine Erhöhung des arteriellen Druckes folgt also hier nur eine kurzfristige Erhöhung des Hirndruckes, die durch Verschiebung der zerebrospinalen Flüssigkeit sofort ausgeglichen wird. Die Gruppe entspricht dem Stadium I von Langfitt.

Bei der zweiten Gruppe, bei der bei Auftragung sowohl des intrakraniellen als auch des Perfusionsdruckes gegen den arteriellen Druck ein linearer Anstieg der beiden

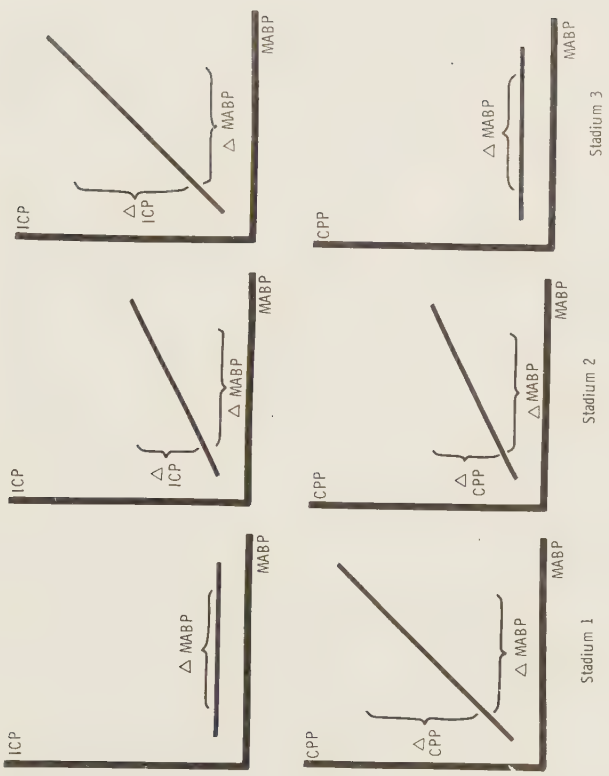

Abb. 15: Schematische Darstellung des Verhaltens des intrakraniellen Druckes und des zerebralen Perfusionsdruckes bei den verschiedenen Stadien des Hirnödems.

ersteren nachzuweisen ist, die Druckdifferenz aber deutlich unter der des arteriellen Druckes liegt, liegt sicher eine maximale Gefäßdilatation vor. Außerdem dürfte bei dieser Gruppe die Reservekapazität durch Verdrängung des Liquorraumes schon so stark eingeengt sein, daß eine weitere Hirnvolumenzunahme, wie sie bei Erhöhung des arteriellen Druckes auftritt, nicht durch einen schnellen und verstärkten Liquorabfluß ausgeglichen werden kann. Dieses Verhalten entspricht dem Stadium II von Langfitt.

In der dritten Gruppe ist - wie auch im dritten und vierten Stadium nach Langfitt u. a. (44) - die intrakranielle Druckdifferenz gleich groß wie die arterielle. Die Differenz der Perfusionsdrucke ist hier bei Veränderung des arteriellen Druckes gleich oder annähernd 0 mmHg. Es ist nicht anzunehmen, daß für dieses Verhalten eine noch stärkere passive Dilatation der Hirngefäße maßgebend ist. Es scheint vielmehr, daß hier eine so starke Vermehrung des Hirnvolumens stattgefunden hat, daß der Liquorraum voll mit Hirngewebe ausgefüllt ist. Solange Liquor abfließen kann, führt eine Vermehrung des zerebralen Blutvomens durch arterielle Hypertension bei defekter Autoregulation zwar zu einer Erhöhung des intrakraniellen Druckes, jedoch findet durch Liquorabfluß schnell ein relativer Druckausgleich statt. Wenn es nach Verdrängung des Liquors zu einer Kompression des venösen Abflusses kommt, verhält sich der intrakranielle Raum wie ein geschlossener Hohlkörper mit drei durch frei flottierende Membranen voneinander getrennten Flüssigkeitsräumen (Blutgefäße, Hirngewebe, mit Liquor gefüllte Ventrikel); bei Zunahme des Druckes im Blutgefäßraum überträgt sich dieser Druck unmittelbar auf die beiden übrigen Flüssigkeitsräume (52).

Als zerebraler Perfusionsdruck wurde in der vorliegenden

Arbeit die Differenz zwischen arteriellem Systemdruck und intrakraniellem Druck definiert. Das entspricht einem Vorschlag von Zwetnow (83,84). Die Berechtigung für diese Definition ergibt sich aus folgendem: Als eigentlicher Perfusionsdruck des Gehirns wäre die Differenz zwischen dem Druck in den größeren, intrakraniell verlaufenden Arterien und der Druck in den oberflächlichen Venen des Gehirns die in die Sinus münden, zu definieren. Nun ist der Druckabfall zwischen den intrakraniellen Gefäßabschnitten der größeren Arterien und der Aorta relativ klein, er beträgt in der Regel 10 - 15 mmHg (20). Auf der anderen Seite ist bekannt, daß im Falle eines erhöhten intrakraniellen Druckes, der gleichmäßig im gesamten intrakraniellen Raum besteht, der subarachnoidale Venendruck, mindest die gleiche Höhe hat wie der intrakranielle Druck (25,70). Nun muß zwar genauer definiert werden, was unter dem intrakraniellen Druck verstanden wird. Es kann sich dabei um eine Erhöhung des Liquordruckes, um eine Erhöhung des intraventrikulären Druckes oder um eine Erhöhung des sogenannten epiduralen Druckes, das ist der Druck des Hirngewebes auf die Dura, handeln. Untersuchungen verschiedener Autoren (19,39) haben jedoch ergeben, daß diese Drucke z. T. als identisch betrachtet werden können. Eine Erhöhung des Liquordruckes im Subarachnoidalraum führt bei offenen Liquorabflußwegen zu einer gleichen Erhöhung des Ventrikelinnendruckes und per definitionum zu einer ebenso großen Erhöhung des epiduralen Druckes. Bei einem Hirnödem oder einer Hirnschwellung ist die Schlußweise in umgekehrter Richtung jedoch nicht zulässig (53). Die Volumenzunahme des Gehirns bedeutet nicht zwangsläufig eine Erhöhung des subarachnoidalen Liquordruckes, da der Liquor ungehindert durch die parkionischen Granulationen in den Sinus abfließen kann (12). Jedoch existiert auch in diesem Falle eine Kompression des subarachnoidalen Venen, wie die Untersuchungen von Shulman (73) ergeben haben, so daß der

intravenöse Druck an der Hirnoberfläche mindestens so groß ist, wie der epidurale Druck. Es ist also gerechtfertigt, den zerebralen Perfusionsdruck als die Differenz zwischen arteriellem Systemdruck und epiduralem Druck zu definieren, wenn dabei berücksichtigt wird, daß der wahre, für den Perfusionsdruck verantwortliche arterielle Druck etwas niedriger als der gemessene und der für den zerebralen Perfusionsdruck bestimmende intravenöse Druck der Hirngefäße unter Umständen etwas höher als der gemessene Epiduraldruck ist. Daraus resultiert, daß der in den hier behandelten Versuchen gemessene Perfusionsdruck nach seiner Definition die obere Schranke des in Wahrheit bestehenden Perfusionsdruckes ist.

Diese Überlegungen haben natürlich eine Bedeutung nur unter der Voraussetzung, daß die Autoregulation der Hirndurchblutung aufgehoben ist. Für eine intakte Autoregulation hat es wenig Sinn, den Perfusionsdruck als einen Hinweis für die stattfindende Hirndurchblutung zu nehmen. Unter normalen Bedingungen ist der intrakranielle Druck eben nicht vom arteriellen Systemdruck abhängig und eine Erhöhung oder Verminderung des arteriellen Systemdruckes wird durch die Widerstandsgefäße im intrakraniellen Raum so reguliert, daß der wahre Perfusionsdruck im Hirngewebe eine gleichbleibende Größe behält.

Der genaue Zusammenhang zwischen intravaskulärem Druck und Hirndruck ist in einer Arbeit von Matakas, von Waechter, Knüpling und Potolicchio (1975) (55) beschrieben worden. Zum Verständnis der hier beschriebenen Versuchsergebnisse ist es notwendig, auf die Arbeit etwas genauer einzugehen. Der intravaskuläre Druck übt überall eine senkrecht auf die Gefäßwand wirkende Kraft aus, die die Tendenz hat, den Gefäßradius zu vergrößern. Der von der Außenseite auf das Gefäß einwirkende Gefäßdruck widersteht dieser Kraft.

Ferner wirkt die Spannung der Gefäßwand T_C der ausdehnenden Kraft des intrakraniellen Druckes entgegen. Der Wert $T_C \cdot \frac{1}{R}$ kann dem transmuralen Druck des Gefäßes gleichgesetzt werden. Für jeden gegebenen intravaskulären Druck gilt also die Gleichung

$$SAP = ICP + T_C \cdot \frac{1}{R}$$

wobei SAP = intravaskulärer Druck
ICP = extramuraler Druck
T_C = Gesamtspannung/Längeneinheit der Gefäßwand
R = Gefäßradius.

Die Spannung der Gefäßwand besteht natürlich aus einer aktiven und passiven Komponente. Die aktive Komponente wird durch den Tonus der Gefäßwandmuskulatur gegeben und hängt nur sehr eingeschränkt vom Gefäßradius ab. Die passive Komponente wird verursacht durch die elastischen Eigenschaften der Gefäßwand und hängt vom Gefäßradius R ab. Betrachten wir die Situation wenn T_C ausschließlich durch seine passive Komponente bestimmt wird und in der das intrakranielle vaskuläre Volumen durch Erhöhung des intravaskulären Druckes vergrößert wird. Die übrigen intrakraniellen Parameter mögen gleich bleiben. Entsprechend der Munroe-Kellie-Doktrin ist eine Vermehrung des intravaskulären Volumens nur möglich, wenn ein gleiches Volumen an Hirngewebe oder Liquor aus dem intrakraniellen Raum entfernt wird. Eine solche Kompensation einer Vermehrung des intrakraniellen Gefäßvolumens ist relativ leicht durch Verminderung der Liquormenge möglich. Es genügen relativ geringe Drucke, um große Mengen Liquor aus dem intrakraniellen Raum über die normalen Abflußwege zu beseitigen. Eine Erhöhung des intrakraniellen Druckes wird darum nicht stattfinden und der intravaskuläre Druck wird etwa so groß sein wie T_C. Der Radius der Gefäße würde damit

genau den Wert ereichen, der notwendig ist, um eine Gefäßspannung von der Größe zu erzeugen, die ausreicht, den vermehrten intravaskulären Druck zu kompensieren. Es würde ein neues Gleichgewicht zwischen intravaskulärem Druck und Gefäßwandspannung entstehen.
Die Verhältnisse werden in der Abbildung 16 aus der Arbeit von Matakas u. a. (55) dargestellt. Die Kurve T_C repräsentiert die Funktion T_C als Relation zwischen Gefäßradius r und Gefäßwanddruck. Die Kurve ICP zeigt die Relation zwischen intrakraniellem Druck und dem Volumen des intrakraniellen Gefäßsystems, ausgedrückt durch die Parameter P und R. Bei einem gegebenen intravaskulären Druck von SAP wird R den Wert R_0 annehmen. Nach Gleichung 1 wird bei R_0 die Summe von P_{01} $(T_C \cdot \frac{1}{R})$ und P_{02} (ICP) gleich SAP sein. ICP (P_{02}) bleibt niedrig, solange die Volumenzunahme des Gefäßsystems durch Verdrängung von Liquor ausgeglichen werden kann. Dies wird repräsentiert durch den flachen Schenkel der Kurve ICP. ICP bleibt also niedrig und unabhängig von dem Gefäßvolumen.

Wird nun das intrakranielle Volumen soweit vermehrt, daß der Liquorreserveraum nahezu ausgeschöpft ist, so würde eine geringe weitere Volumenvermehrung durch ein Hirnödem oder durch eine Hirnschwellung oder eben eine geringe Volumenvermehrung des Gefäßsystems den intrakraniellen Druck erheblich vermehren. Dies wurde durch empirische Untersuchungen von Langfitt, Weinstein und Kassel (44) bestätigt. Diese Veränderung wird ausgedrückt auf der rechten Seite der Abbildung 16. Die Kurve ICP ist nach links verschoben. Bei einem gegebenen Wert R wird der dazugehörige Druck ICP früher in den steilen Schenkel der Kurve ICP fallen, was bedeutet, daß geringere Vermehrungen des intrakraniellen Volumens den intrakraniellen Druck erheblich ansteigen lassen würden. Wir können das auch so ausdrücken, daß wir sagen, daß die intrakranielle compliance vermindert ist.

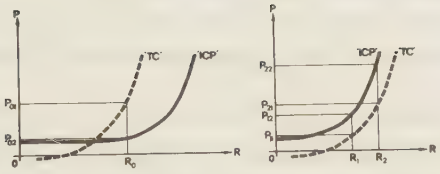

Abb. 16: Abhängigkeit der Gefäßwandspannung (als Druck ausgedrückt) und des intrakraniellen Druckes vom Gefäßvolumen (als Gefäßradius ausgedrückt) unter normalen Bedingungen (linker Teil der Abb.) und unter der Bedingung des Hirnödems (rechter Teil der Abb.). Weitere Erklärungen siehe Text. (Nach Matakas u. a. (55))

ICP hat nun den Wert $P_{1\,2}$, $T_C \cdot \frac{1}{R} = P_{11}$. Bringen wir ICP auf die linke Seite der Gleichung 1, so erhalten wir ICP = SAP - ICP = $T_C \cdot \frac{1}{R}$, d. h. der intrakranielle Perfusionsdruck ist gleich der Wandspannung der Gefäße.

Ein erhöhter intravaskulärer Druck SAP würde die Werte R, T_C und ICP in Gleichung 1 ebenfalls ansteigen lassen. Die Veränderungen von ICP bleiben jedoch kleiner als die Veränderungen von SAP, so lange die Gefäßwandspannung

durch eine Vermehrung des intravaskulären Druckes noch vermehrt wird. Wenn durch Anhebung des intravaskulären Druckes der Radius sich auf R_2 vergrößert, würde T_C und damit also auch der intrakranielle Perfusionsdruck den Wert $P_{2\ 1}$ annehmen, obwohl auch ICP den erhöhten Wert $P_{2\ 2}$ angenommen hat. Mit weiterer Entwicklung des Hirnödems oder der Hirnschwellung würde die Kurve ICP weiterhin nach links verschoben werden. $T_C \cdot \frac{1}{R}$ würde weiter fallen, so daß der Wert von ICP sich allmählich dem Wert des arteriellen Systemdruckes annähern würde.

Diese von Matakas gegebene Erklärung, wie arterieller Systemdruck, intrakranieller Druck und intrakranieller Perfusionsdruck zusammenhängen, ist in mancher Hinsicht eine Idealisierung. Jedoch kann angenommen werden, daß sie grundsätzlich für alle Gefäßabschnitte zutrifft. Da nun jedoch der intravaskuläre Druck in den einzelnen Gefäßabschnitten des Gehirns verschieden ist, muß sich ein Ausgleich einstellen, damit sich ein gleichmäßiger intrakranieller Druck einstellen kann. Es ist anzunehmen, daß dies durch sehr geringe Volumenverschiebungen, die ja nur über einen sehr engen Raum stattfinden müßten, geschieht. Diese Volumenverschiebungen könnten auch innerhalb des Hirngewebes stattfinden, da Gefäße mit einem hohen Druck, also arterielle Gefäße und solche mit einem niedrigen Druck, wie Kapillaren und Venen, immer gemischt vorkommen.

Das Verhalten des intrakraniellen und des Perfusionsdruckes in Abhängigkeit vom arteriellen Systemdruck wird in den hier beschriebenen Versuchen in drei Gruppen eingeteilt (Abb. 15). In der ersten Gruppe bewirkt eine Veränderung des arteriellen Druckes nur eine kurzfristige Veränderung des intrakraniellen Druckes. Setzt man den intrakraniellen Druck in Beziehung zum arteriellen Druck,

so verläuft eine Regressionsgerade der intrakraniellen Druckwerte parallel zur Abszisse. Die entsprechende Gerade der Perfusionsdruckwerte hat eine Steigung von 45°. In der zweiten Gruppe steigen mit zunehmendem arteriellen Druck die Kurven der intrakraniellen und der Perfusionsdruckwerte linear an. Diese Steigung bei gleichem Maßstab der Druckwerte liegt auf jedem Fall unter 45°. In der dritten Gruppe beträgt die Steigung für die Werte des intrakraniellen Druckes 45°, der Anstieg des intrakraniellen Druckes ist also im Durchschnitt ebenso groß wie der des arteriellen Druckes. Der Perfusionsdruck verändert sich demnach bei Änderung des arteriellen Druckes nicht. Eine Regressionsgerade der Perfusionsdruckwerte läuft also parallel zur Abszisse. Es zeigt sich aber, daß vorübergehend auch überschießende intrakranielle Drucksteigerungen in dieser Gruppe auftauchen können. Zu dieser Gruppe gehören auch die Tiere, bei denen erst von einem bestimmten arteriellen Druck an eine Steigung der Kurve der intrakraniellen Druckwerte von 45° festzustellen ist. Erhöht sich durch die Entwicklung des Hirnödems und durch Anhebung des arteriellen Druckes das Hirnvolumen derart, daß die Reservekapazität plötzlich überschritten wird, so führt jede weitere Anhebung des arteriellen Druckes zu einem steilen Anstieg des intrakraniellen Drucks (Abb. 16). Begünstigt durch die Unmöglichkeit eines weiteren Liquorabflusses kommt es hierbei zu einer verstärkten Flüssigkeitsextravasion, d. h. Ödembildung (28,29). Bei einem erneuten Absinken des arteriellen Druckes kommt es daher nicht zu einem entsprechenden Abfall des intrakraniellen Druckes, da sich der intrakranielle Druck durch verstärkte Hirnvolumenzunahme auf ein neues Niveau gehoben hat.

Die drei Gruppen lassen sich damit in sehr einfache Formeln fassen:

Gruppe 1: $\frac{\Delta CPP}{\Delta MABP} = 1$ oder $\frac{\Delta ICP}{\Delta MABP} = 0$

Gruppe 2: $0 < \frac{\Delta CPP}{\Delta MABP} < 1$ oder $0 < \frac{\Delta ICP}{\Delta MABP} < 1$

Gruppe 3: $\frac{\Delta CPP}{\Delta MABP} = 0$ oder $\frac{\Delta ICP}{\Delta MABP} = 1$

Dabei sind wie oben beschrieben besonders in Gruppe 3 bei Druckschwankungen die meisten Unregelmäßigkeiten zu erwarten.

4.3. Auswirkung des arteriellen Druckes auf die Hirndurchblutung beim Hirnödem

Eine Abhängigkeit der Hirndurchblutung vom arteriellen Blutdruck bei aufgehobener Autoregulation ist lange bekannt (17,31,60,65). Eine Anhebung des arteriellen Drukkes fand auch Eingang in die Therapievorstellungen beim Hirnödem (7,31,33,48). So berichten Hossmann und Sato (34,35), daß sie eine Wiederaufnahme der neuronalen Funktionen bei der Katze nach einstündiger Hirnischämie beobachteten, wenn in der postischämischen Phase der Blutdruck auf sehr hohe Werte angehoben wurde.

Langfitt, Weinstein und Kassel (44) haben zuerst beschrieben, daß eine Anhebung des arteriellen Systemdruckes das intrakranielle Blutvolumen aufgrund der Vasoparalyse erhöht. In der hier vorliegenden Untersuchung wurden drei verschiedene Auswirkungen des arteriellen Systemdruckes auf die Hirndurchblutung gefunden, die weitgehend den drei

oben erwähnten Gruppen nach dem Verhalten des intrakraniellen und des Perfusionsdruckes entsprechen (Abb. 15). Wenn die Autoregulation aufgehoben, der intrakranielle Reserveraum aber noch ausreichend ist, steigt bei Erhöhung des arteriellen Druckes der Perfusionsdruck proportional und die Hirndurchblutung steigt ebenfalls deutlich. In der zweiten Gruppe steigen der Perfusionsdruck und die Hirndurchblutung ebenfalls, aber signifikant weniger als der arterielle Druck. Wenn jedoch eine Hirnschwellung so stark ausgeprägt ist, daß der intrakranielle Druck ebenso stark steigt wie der arterielle, ist der Perfusionsdruck unabhängig vom arteriellen Druck. In dieser dritten Gruppe, in der eine Veränderung des arteriellen Druckes keine Änderung des Perfusionsdruck nach sich zieht, steigt auch die Hirndurchblutung nicht oder kaum.

Die Abhängigkeit der Hirndurchblutung vom Perfusionsdruck nach Aufhebung der Autoregulation z.B. durch eine zerebrale Ischämie wurde experimentell sehr genau von Miller, Stanek und Langfitt (61) und Johnston u.a. (38) untersucht. Auch die hier vorliegenden Versuchsergebnisse zeigen, daß solche Abhängigkeit besteht. Sie besteht im Prinzip auch dann, wenn der Perfusionsdruck durch Anhebung des arteriellen Systemdruckes vergrößert wird. Die hier dargestellten Versuche zeigen darüber hinaus, daß eine Vergrößerung der Hirndurchblutung erreicht werden kann, auch wenn der intrakranielle Druck durch einen Mechanismus, wie er oben beschrieben ist, an den arteriellen Systemdruck angekoppelt ist. Auf der anderen Seite ist es jedoch auffällig, daß eine Gruppe von Tieren zwar eine Erhöhung des Perfusionsdruckes durch arterielle Hypertension zeigt, daß dies aber nur zu einer geringen Erhöhung der Hirndurchblutung geführt hat. Es muß bei diesen Tieren also eine Obstruktion der Gefäße bestanden haben, so daß sich der Perfusionsdruck nicht voll auf die Hirndurchblutung auswirken konnte.

Es ist anzunehmen, daß die Ursache der Obstruktion das sogenannte no-reflow Phänomen war. Das no-reflow Phänomen wurde von Ames und Mitarbeitern 1968 beschrieben (1). Ames hatte eine zerebrale Ischämie von 2,5 - 15 Minuten bei Tieren erzeugt und unmittelbar im Anschluß an die Ischämie das Hirn mit einer Tuscheperfusion perfundiert. Dabei zeigte sich, daß in Abhängigkeit von der Dauer der Ischämie breite Areale des Gehirns nicht mehr perfundiert wurden. Spätere Untersuchungen von Ginsberg und Myers (18) haben diese Ergebnisse bestätigt. Inzwischen weiß man, daß es während der Ischämie zu einem sludging der Erythrozyten in den Gefäßen kommt (25) und daß die normalen Zirkulationsbedingungen, die sich unmittelbar nach der Ischämie einstellen, nicht ausreichen, um die Zirkulation in diesen Gefäßen wieder in Gang zu bringen. Untersuchungen von Cuypers und Matakas (11) haben darüber hinaus gezeigt, daß das no-reflow Phänomen im Anschluß an eine Ischämie durch ein postischämisches Hirnödem wesentlich verstärkt wird. Die Experimente zeigen, daß hoher arterieller Blutdruck die Hirndurchblutung auch unter den Bedingungen der intrakraniellen Hypertension erhöht. Allerdings war die nach Ischämie gemessene Hirndurchblutung im Verhältnis zum zerebralen Perfusionsdruck unproportional niedrig. Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Beobachtungen von Johnston u. a. (38), die eine Hirndurchblutung von weniger als 50 ml/100 g/min. nach zerebraler Ischämie bei Affen gemessen haben, obwohl der zerebrale Perfusionsdruck 100 mmHg erreichte und die Hirndurchblutung druckabhängig gewesen sein muß. Es ist schwierig, dieses Phänomen zu erklären. Die Experimente von Ames u. a. (1) wurden schon erwähnt; sie besagen, daß große Areale des Gehirns nach zerebraler Ischämie ein no-reflow Phänomen zeigen können. Wenn die Durchblutung in großen Bereichen des Gehirns nach einer Ischämie sistiert, würde sich das jedoch nicht in einer Reduktion der Xenon-Clearance niederschlagen. Nicht

perfundierte Bereiche des Hirngewebes werden nicht von Xenon erreicht und können nicht mit der Xenon-Clearance-Technik gemessen werden. Eine bessere Erklärung scheint die, daß infolge des blood sludging während der ischämischen Periode (25) die Durchblutung in großen Arealen des Gehirns herabgesetzt wird.

In diesem Zusammenhang muß noch kurz auf das Phänomen der sogenannten luxury-perfusion eingegangen werden (36, 47,76,77). Ältere Untersuchungen von Lassen (47) haben gezeigt, daß nach einer kurz dauernden Hypoxie oder Ischämie eine Hyperämie des Gehirns beobachtet wird. Diese Hyperämie - auch luxury-perfusion genannt - erklärt sich durch die Vasoparalyse. Sie führt unter anderem dazu, daß sich die Hirndurchblutung druckpassiv verhält, weil die Autoregulation aufgehoben ist. Sie tritt jedoch nur nach einer Hypoxie oder Anoxie ein, die zur Ausbildung eines wesentlichen Hirnödems führte. Die Ischämie ist Ursache eines luxury-perfusion Syndroms nur dann, wenn ihre Ausdehnung nicht zur Ausbildung der sludge Phänomene in den Gefäßen ausreicht. Kommt es zum sludging des Blutes während der Ischämie, tritt nachher ein no-reflow Phänomen auf. Die Ausdehnung des no-reflow Phänomens hängt von der Dauer der Ischämie ab. Sind die Kreislaufbedingungen postischämisch sehr gut, kann das no-reflow Phänomen vollkommen oder partiell zurückgebildet werden. Entwickelt sich jedoch ein Hirnödem mit einer Einschränkung der Hirndurchblutung, so dehnt sich das no-reflow Phänomen weiter aus und führt schließlich zum totalen Stop der Hirndurchblutung. Möglicherweise kann es auf diese Art zu einem totalen Stop der Hirndurchblutung kommen, ohne daß der Druck im intrakraniellen Raum so groß wird, daß der Perfusionsdruck auf 0 mmHg absinkt.

5. Zusammenfassung

Bei 29 Katzen, 6 Pavianen und 6 Rhesusaffen wurde eine Hirnischämie erzeugt durch Insufflation eines epiduralen Ballons oder durch Abklemmung der Arterien, die das Gehirn mit Blut versorgen.

Wenige Sekunden bis Minuten nach Beginn der Insufflation des epiduralen Ballons oder der arteriellen Abklemmung stiegen der arterielle Systemdruck und die Herzfrequenz an und sanken nach mehreren Minuten wieder auf einen Bereich in der Nähe ihres Ausgangswertes. Parallel zur Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdruckes zeigten sich im EKG multiple Veränderungen, die in fast allen Fällen reversibel waren. Nach Entlastung des epiduralen Ballons oder Lösen der arteriellen Klammern sank der Blutdruck kurzfristig ab und stieg dann zusammen mit der Herzfrequenz wieder an. Bei fast allen Tieren kam es unmittelbar nach der artefiziellen Hirnischämie zu einem spontanen Anstieg des intrakraniellen Druckes. Die Höhe des intrakraniellen Druckes war abhängig von der Höhe des arteriellen Systemdruckes, und zwar derart, daß eine Änderung des Blutdruckes zu einer gleichgerichteten Veränderung des intrakraniellen Druckes führte.

Nach dem Verhalten des intrakraniellen Druckes, des zerebralen Perfusionsdruckes und der Hirndurchblutung in Abhängigkeit vom arteriellen Druck konnten die Tiere in drei verschiedene Gruppen eingeteilt werden. Bei den Tieren der ersten Gruppe stieg mit ansteigendem arteriellen Druck der intrakranielle Druck nur kurzfristig. Der Perfusionsdruck und die Hirndurchblutung stiegen stark an. In der zweiten Gruppe stiegen mit erhöhtem arteriellen Druck der intrakranielle Druck, der zerebrale Perfusionsdruck und die Hirndurchblutung etwas an. Der Anstieg lag

jedoch weit unter dem des arteriellen Druckes. Bei den Tieren der dritten Gruppe führte ein Anstieg des arteriellen Druckes zu einem starken Anstieg des Perfusionsdruckes und der Hirndurchblutung.

Dieses unterschiedliche Verhalten in Bezug auf den intrakraniellen Druck und den zerebralen Perfusionsdruck ist darauf zurückzuführen, daß das Vermögen des intrazerebralen Raumes, eine Erhöhung des Hirnvolumens, die durch zunehmende Blutfüllung der intrazerebralen Gefäße hervorgerufen wird, durch erhöhten Liquorabfluß zu kompensieren unterschiedlich war. In der ersten Gruppe kann jede Erhöhung des Hirnvolumens durch einen gleich großen Volumenverlust durch Liquorabfluß ausgeglichen werden. In der zweiten Gruppe ist die Reservekapazität des Liquorraumes durch ein Hirnödem eingeschränkt; in der dritten Gruppe ist der Liquorraum durch ein sehr ausgedehntes Hirnödem völlig mit Hirngewebe ausgefüllt, so daß sich eine arterielle Druckerhöhung vollständig auf den intrakraniellen Druck auswirkt. Die bei einzelnen Tieren beobachtete sehr geringe Hirndurchblutung nach der Ischämie, die bei manchen Tieren der zeiten Gruppe trotz ansteigenden Perfusionsdruckes nur unwesentlich gesteigert werden konnte, wird auf das no-reflow Phänomen zurückgeführt.

6. Literaturverzeichnis

1. Ames,J.;Wright,R.L.; Kowada,M.;Thurston,J.M.; Majno,G.: Cerebral ischemia II: The no-reflow phenomenon. Amer. J. Path 52, 437-453 (1968)

2. Aschenbrenner,R.; Bodechtel,G.: Über EKG-Veränderungen bei Hirntumorkranken. Klin. Wschr. 17, 298-302 (1938)

3. Barger,A.C.;Liebowitz, M.R.;Herd,J.A.: Chronic catherization of the coronary artery: Infusion of autonomic drugs in the unanesthetized dog. Fed. Proc. 20, 101 (1961)

4. Berman,I.R.;Ducker,Th.B.; Simmons,R.L.: The effects of increased intracranial pressure upon the oxygenation of blood in dogs. J. Neurosurg. 30, 532-536 (1969)

5. Bordink,J.M.;Gelband,H.; Steeg,C.N.;Tasker,W.: Electrocardiographic changes in children undergoing pneumencephalography. Neurology 19, 1217-1222 (1969)

6. Burch,G.E.;Meyers,R.; Abilaskov,J.A.: A new electrocardiographic pattern observed in cerebrovascular accidents. Circ. 9, 719-723 (1954)

7. Cantu,R.C.;Di Giacinto, G.;Dixon,J.: Hypertension: A major factor limiting recovery from cerebral ischemia. J. surg. Res. 9, 525-529 (1969)

8. Connor,R.: Heart damage associated with intracranial lesion. Brit. med. Journ. 4, 29-31 (1968)

9. Cotten,M. de V.;Moran,N.C. Effects on increased reflex sympathetic activity on contractile force of the heart.
Am.J.Physiol. 191, 461-468 (1957)

10. Cushing,H.:
a) Conserning a definite regulatory mechanism of the vasomotor center which controls blood pressure during cerebral compression.
John Hopkins Hosp. Bull. 12, 290-292 (1901)
b) Physiologische und anatomische Beobachtungen über den Einfluß von Hirnkompression auf den intrakraniellen Kreilauf und über einige hiermit verwandte Erscheinungen.
Mitteilungen Grenzgeb. Med. Chir. 9, 773-808 (1902)

11. Cuypers,J.;Matakas,F.: The effect of postischemic hyperemia on intracranial pressure and the no-reflow phenomenon.
Acta neuropath. 29, 75-84 (1974)

12. Davson,H.: Physiology of the cerebral fluid.
Churchill, London 1967

13. Dickson,C.J.; Mc Cubbin,J.W.: Pressor effect of increased cerebraspinal fluid pressure and baroreceptor reflexes.
Circulation Res. 12, 190-202 (1963)

14. Erchbaum,F.W.: Myokardveränderungen nach Schädeltraumen.
Virchows Arch. path. Anat. 338, 78-90 (1964)

15. Fernandez de Molina,A.; Perl,E.R.: Sympathetic activity and the systemic circulation in the spinal cat. J. Physiol. 181, 82-102 (1965)

16. Fernando,O.U.;Mariano, G.T.;Gurdjian,E.E.; Hodgson,V.R.: Electrocardiographic patterns in experimental cerebral concussion. J. Neurosurg. 31, 34-40 (1969)

17. Freeman,J.: Hypotension and cerebral ischemia. Int. Anesthesiol. Clin. 7, 841-859 (1969)

18. Ginsberg,M.G.;Myers,R.F.: The topography of impaired microvascular perfusion in the primate following total circulatory arrest. Neurology 22, 998-1011 (1972)

19. Gobiet,W.;Bock,W.J.; Liesegang,J.;Grote,W.: Intracranial pressure during anesthesia with Refomine. In: Intracranial Pressure. Berlin-Heidelberg-New York, 14-17 (1972)

20. Gottstein,U.: Physiologie und Pathophysiologie des Hirnkreislaufs. Med. Welt 16, 715 (1965)

21. Greenhoot,J.; Reichenbach,D.: Cardiac injury and subarachnoid hemorrhage. J. Neurosurg. 30, 521-531 (1969)

22. Haggendal,E.: Blood flow autoregulation of the cerebral grey matter, with comments on its mechanism. Acta neurol. Scand., Suppl. 14, 104-110 (1965)

23. Hammermeister,K.; Reichenbach,D.: QRS-changes, pulmonary edema, and myocardial necrosis associated with subarachnoid hemorrhage. Amer. Heart J. 78, 94-100 (1969)

24. Hekmatpanah,J.: Cerebral circulation and perfusion in experimental increased intracranial pressure. J. Neurosurg. 32, 21-29 (1970)

25. Hekmatpanah,J.: The sequence of alteration in the vital signs during acute experimental increased intracranial pressure. J. Neurosurg. 32, 16-20 (1970)

26. Hersch,C.: Electrocardiographic changes in subarachnoid hemorrhage, meningitis and intracranial space-occupying lesions. Brit. Heart J. 26, 785-793 (1964)

27. Hill,L.: zit. nach Bakay,L.;Lee,J.C.: In cerebral Edema. Springfield, III (1965)

28. Hills,C.P.: Ultrastructural changes in the capillary bed of the rat. Amer. J. Path. 44, 531-551 (1964)

29. Hirsch,H.: EEG and reanimation. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 27, 629 (1969)

30. Hirsch,H.: Über die Bedeutung einer asphyktischen Herzschädigung für die Wiederbelebungszeit bei Normo- und Hypothermie. Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 23, 148-151 (1957)

31. Hirsch,H.;Euler,K.H.;
Schneider,M.:
Über die Erholung und Wiederbelebung des Gehirns nach Ischämie bei Normothermie.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 256, 281-313 (1957)

32. Hoff,J.T.;Reis,D.J.:
Localization of regions mediating the Cushing response in CNS of cat.
Arch. Neurol. 23, 228-240 (1970)

33. Hossmann,K.-A.;
Olsson,Y.:
Suppression and recovery of neuronal function in transient cerebral ischemia.
Brain Res. 22, 313-325 (1970)

34. Hossmann,K.-A.;Sato,K.:
Recovery of neuronal function after prolonged cerebral ischemia.
Science 168, 375-376 (1970)

35. Hossmann,K.-A.;Sato,K.:
The effects of ischemia on sensomotoric cortex of cat. Electrophysiological, biochemical, and electromicroscopical observations.
Z. Neurol. 198, 33-45 (1970)

36. Ingvar,D.H.:
The pathophysiology of occlusive cerebrovascular disorders.
Acta neurol. scand. 43, Suppl. 31, 93-107 (1967)

37. Ishii,S.;Hayner,R.;
Kelly,W.A.;Evans,J.P.:
Studies of cerebral swelling. II. Experimental cerebral swelling produced by supratentorial extradural compression.
J. Neurosurg. 16, 152 (1959)

38. Johnston,I.H.;Rowan,J.O.;
Harper,A.M.;Jennett,W.B.:
Raised intracranial pressure and cerebral blood flow. 1. Cisterna magna infusion in primates.
J. Neurol. Neurosurg. Psych. 35, 285-296 (1972)

39. Jørgensen,P.B.; Rilschede,J.: Comparative clinical studies of epidural and ventricular pressure. In: Intracranial Pressure. Berlin-Heidelberg-New York, 41-45 (1972)

40. Kaye,M.P.;Mc Donald,R.H.; Randall,W.C.: Systolic hypertension and subendocardial hemorrhages produced by electrical stimulation of the stellate ganglion. Circulation Res. 9, 1164-1170 (1961)

41. Klatzo,I.: Neuropathological aspects of brain edema. J. Neuropath. Exp. Neurol. 26, 1-14 (1967)

42. Korner,P.I.: Integrative neural cardiovascular control. Physiol. Rev. 51, 312-367 (1971)

43. Kowada,M.;Ames,A.; Majno,G.;Wright,R.I.: Cerebral ishemia. I. An improved experimental metnod for study; cardiovascular effects and demonstration of an early vascular lesion in the rabbit. J. Neurosurg. 28, 150-157 (1968)

44. Langfitt,T.W.;Weinstein, J.D.;Kassel,N.F.: Cerebral vasomotor paralysis produced by intracranial hypertension. Neurology 15, 622-641 (1965)

45. Langfitt,T.W.;Weinstein, J.D.;Kassel,N.F.;Simeone, F.A.: Transmission of increased intracranial pressure. J. Neurosurg. 21, 989-1005 (1964)

46. Lassen,N.A.: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. Physiol. Rev. 39, 183-283 (1959)

47. Lassen,N.A.: Hypothesis: The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localized with in the brain. Lancet 2, 1113-1115 (1966)

48. Lee,J.C.;Bakay,L.: Ultrastructural changes in the edematous central nervous system. Arch. Neurol. 14, 36 (1966)

49. Lee,J.F.;Tindall,G.T.; Greenfield,J.C.;Odom,G.L. Cerebral blood flow in the monkey. J. Neurosurg. 24, 719-726 (1966)

50. Lepeschkin,E.: Modern Electrocardiography, Vol. I. Williams and Wilkins, Baltimore

51. Martins,A.N,;Wiley,J.K.; Myers,P.W.: Dynamics of the cerebrospinal fluid and the spinal dura mater. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 35, 468-473 (1972)

52. Matakas,F.: Pathophysiolgie und Pathomorphologie der Hirndrucksteigerung. Habilitationsschrift, Berlin 1971

53. Matakas,F,;Leipert,M.; Franke,J.: Cerebral blood flow during subarachnoidal pressure. The influence of systemic arterial pressure. Acta Neurochir. 25, 19-36 (1971)

54. Matakas,F.;Lichey,J.; v.Waechter,R.;Fuchs,E.: Input function, transfer mechanism, and influence on cerebral blood flow on the Cushing response. In: Central Rhythmic and Regulation. Stuttgart 1971, 307-310

55. Matakas,F.;v.Waechter,R.; Knüpling,R.;Potolicchio, Jr.,S.J.: Increase in cerebral perfusion pressure by arterial hypertension in brain edema. Im Druck (1975)

56. Mauck,H.;Hockman,C.; Hoff,E.: ECG changes after cerebral stimulation. I. Anomalous atrioventricular excitation elicted by electrical stimulation of the mesencephalic reticular formation. Amer. Heart J. 68, 98-101 (1964)

57. Mc Smith,K.;Ray,C.Th.: Cardiac arrhythmias, increased intracranial pressure, and autonomic nervous system. Chest 61, 125-133 (1972)

58. Meldrum,B.S.;Papy,J.-J.; Vigouroux,R.A.: Intracarotid air embolism in the baboon; effects on cerebral blood flow and the electroencephalogram. Brain Res. 25, 301-315 (1971)

59. Miller,J.R.;Myers,R.E.: Neurology of systemic circulatory arrest in adult monkeys. Neurology 22, 888-904 (1972)

60. Miller,J.D.;Stanek,A.E.; Langfitt,T.W.: A comparision of autoregulation to changes in intracranial and arterial pressure in the same preparation. Europ. Neurol. 6, 34-38 (1971/72)

61. Miller,J.D.;Stanek,A.E.; Langfitt,T.W.: Concepts of cerebral perfusion pressure and vascular compression during intracranial hypertension. Progr. Brain Res. 35, 411-432 (1972)

62. Naunyn,B.;Schreiber,J.: Über den Hirndruck. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 14, 1-112 (1882)

63. Neuhaus,J.: Zur Frage der Häufigkeit und Bedeutung von EKG-Veränderungen bei spontanen und traumatisch bedingten Subarachnoidalblutungen. Verhdl. Dtsch. Ges. inn. Med., 72. Kongr. (1967)

64. Noell,W.;Schneider,M.: Über die Durchblutung und die Sauerstoffversorgung des Gehirns im akuten Sauerstoffmangel. Pflügers Arch. ges. Physiol. 246, 181-249 (1942)

65. Noell,W.;Schneider,M.: Zur Hämodynamik der Gehirndurchblutung bei Liquordrucksteigerung. Arch. Psych. Zeitschr. Neurol. 180, 713-730 (1948)

66. Norton,L.;Greer,J.; Eisemann,B.: Gastric secretory response to head injury. Arch. Surg. 101, 200-204 (1970)

67. Paul,R.L.;Polano,C.; Turney,S.Z.;Mc Aslan; Cowley: Intracranial pressure response to alteration in arterial carbon dioxide pressure in patients. J. Neurosurg. 36, 714-720 (1972)

68. Reichardt,M.: Hirnschwellung. Allg. Zeitschr. Psychiat. 75, 34-103 (1919)

69. Reichardt,M.: Zur Entstehung des Hirndrucks. Dtsch. Zeitschr. Nervenheilk. 28, 306 (1905)

70. Risberg,J.;Lundberg,N.; Ingvar,D.H.: Regional cerebral blood volume during acute transient rise of the intracranial pressure (plateau waves). J. Neurosurg. 31, 303-310 (1969)

71. Sagawa,K.;Ross,J.M.; Guyton,A.C.: Quantitation of cerebral ischemic pressor response in dogs. Amer. J. Physiol. 200, 1164-1168 (1961)

72. Schmidt,K,Reinhardt,M.: Zum Verhalten des Blutvolumens und des Kreislaufs vor und nach neurochirurgischen Operationen. Anaesthesist 18, 285-290 (1969)

73. Shulman,K.: Small artery and vein pressure in the subarachnoid space of the dog. J.S.R. 5, 56-61 (1965)

74. Spring,A.: Pulsfrequenz beim Hirntrauma. Dtsch. med. Wschr. 21, 1143-1145 (1970)

75. Srivastava,S.C.;Robson, A.C.: Electrocardiographic abnormities associated with subarachnoid haemorrhage Lancet 29, 431-433 (1964)

76. Sundt,Th.M.;Waltz,A.G.: Cerebral ischemia and reactive hyperemia. Studies of cortical blood flow and microcirculation before, during, and after temporary occlusion of middle cerebral artery of squirred monkeys. Circulation Res. 28, 426-433 (1971)

77. Symon,L.;Ganz,J.C.; Dorsch,N.W.C.: Experimental studies of hyperaemic phenomena in the cerebral circulation of primates. Brain 95, 265-278 (1972)

78. Teraura,T.;Meyer,J.S.; Sakamato,K.;Hashi,K.; Marx,P.;Sterman-Marichesu, C.;Shiumari,S.: Hemodynamic and metabolic concomitants of brain swelling and cerebral edema due to experimental cerebral infarction. J. Neurosurg. 36, 728-745 (1972)

79. Umbach,W.;Scheffel,L.: Das EKG bei Störungen der zentralen vegetativen Regulation. Acta Neuroveget. 12, 421-433 (1955)

80. Witter,H.: Über Kollaps und Schock nach peripheren Traumen und ihre Beziehung zum Commotionssyndrom. Nervenarzt 21, 260-262 (1950)

81. Yannowitz,F.;Preston,J.B.; Abildskov,J.A.: Functional distribution of right and left stellate innervation to the ventricles. Circulation Res. 18, 416 (1966)

82. Zulik,R.: EKG-Veränderungen bei zerebrovaskulären Insulten. Zeitschr. inn. Med. 24, 332-336 (1969)

83. Zwetnow,N.: CBF autoregulation to blood pressure and intracranial pressure variations. Scand.J.Lab.Clin.Invest., Suppl 102, V:A (1968)

84. Zwetnow,N.;Kjällquist,A.; Stesjö,B.K.: Elimination of autoregulation following a period of pronounced intracranial hypertension: Is hypoxia involved? Scand.J.Lab.Clin.Invest., Suppl. 102, V:F (1968)

Die Versuche der Serie III wurden von Herrn Dr. Jochen Cuypers durchgeführt und von mir ausgewertet. Ich danke an dieser Stelle Herrn Dr. Jochen Cuypers für die Überlassung der Versuchsunterlagen. Für ihre freundliche Hilfeleistung danke ich Frau Dr. Ebhard und Frau Basse.

Besonders danke ich Herrn Dr. Frank Matakas für seine Hilfe und für die Bereitstellung des Themas.

L e b e n s l a u f

1943 In Berlin-Spandau geboren.

1967 Abitur an der Peter-A.-Silbermann-Schule in Berlin. Beginn des Studiums der Humanmedizin in Berlin.

1969 Physikum an der FU Berlin.

1973 Staatsexamen im Fach Humanmedizin an der FU Berlin. Für 6 Monate Medizinalassistent an der Medizinischen Klinik im Klinikum Westend und vier Monate am Neuropathologischen Institut im Klinikum Steglitz.

1974 Für 4 Monate Medizinalassistent an der Chirurgischen Abteilung im Kreiskrankenhaus Tirschenreuth. Im Mai Approbation als Arzt. Seit Juni wissenschaftlicher Angestellter am Pharmakologischen Institut der FU Berlin - Abteilung Embryonalpharmakologie.